

# AKCİĞER BÜLTEN

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği Yayınıdır.

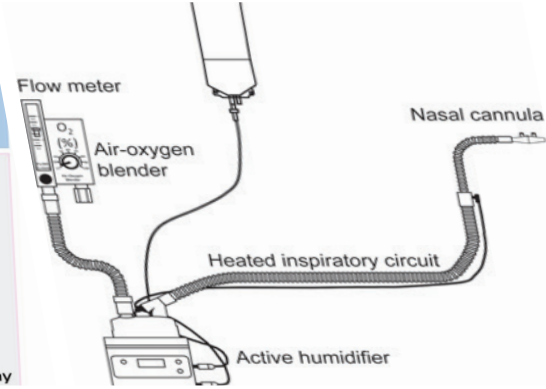
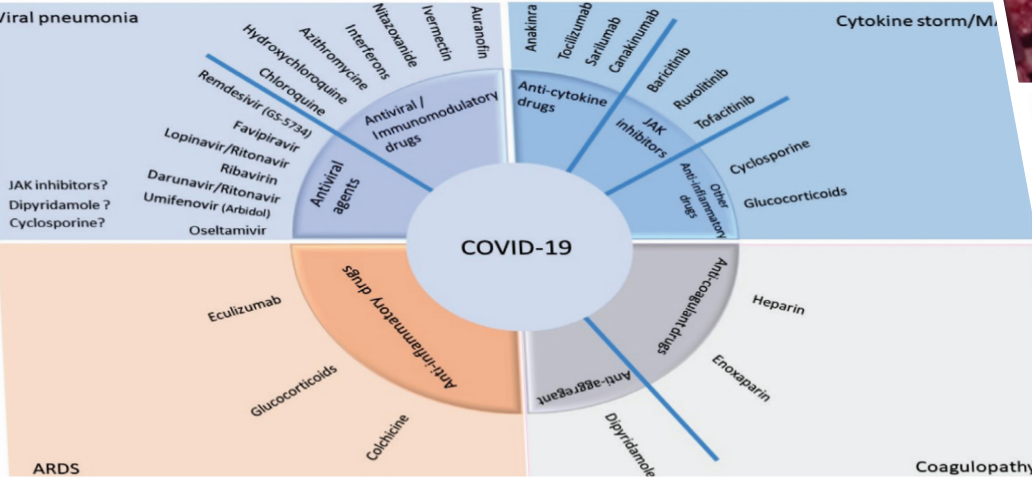
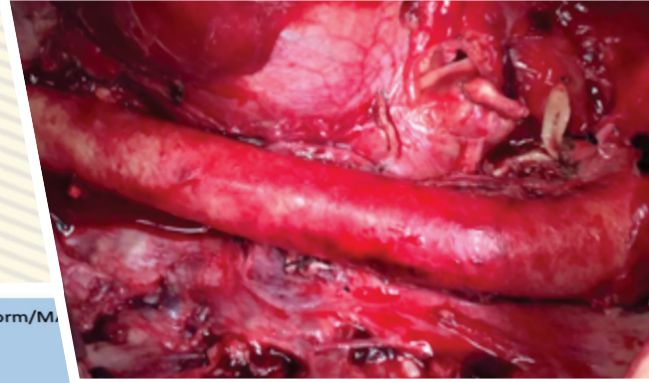
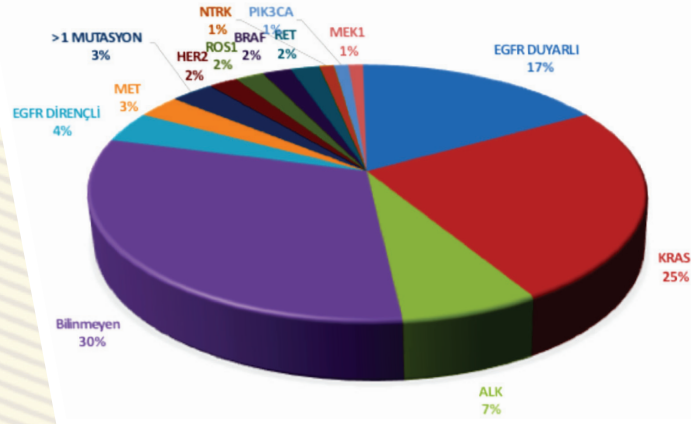
Cilt: 9 • Sayı: 1 • Yıl: 2021



Uluslararası Katılımlı

## ULUŞAL AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

26-30 Mayıs 2021 Sueno Deluxe Hotel, Belek/Antalya  
Hibrit Kongre *Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...*



5 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK) Evrelere Göre Tedavi

Uzm. Dr. Murat KIYIK

10 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Cerrahi Tedavi

Prof. Dr. Muzaffer METİN  
Dr. Yunus AKSOY

25 COVID 19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar İle İlgili Hipersensitivite Reaksiyonları

Doç. Dr. Merve TEPETAM



ISSN: 2667-8020

#### Yayın Sahibi

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği adına  
Akın Kaya

#### Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Akın Kaya

#### Editörler

Gamze Kırkıl  
Nuri Tutar

#### Yayın Kurulu

Ahmet Erbaycu Muzaffer Metin  
Aydın Çiledağ Najib Rahman  
Ayşegül Karelezli Nurhan Saroğlu  
Erdoğan Çetinkaya Özlem Oruç  
Gökhan Mutlu Remzi Bağ  
Halit Çınarka Serir Özkan  
İnci Gülmez Sibel Arınç  
İnsu Yılmaz Tevfik Özlü  
Mehmet Bayram Yılmaz Bülbül  
Mehmet Karadağ Yurdanur Erdoğan  
Murat Kiyık

#### Grafik-Tasarım

Cihat Özönel

#### Yayın Adı

Akciğer Bülten

#### Yayın Türü

Yerel Süreli

#### Yayın Sekli

4 Aylık (Türkçe)

#### Yayın Tarihi

Mart 2021

#### Yayın İdare Merkezi:

Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım Derneği  
İlkiz Sokak No: 17/5  
Sıhhiye, Çankaya/ANKARA  
Tel: 0312 232 10 26  
akcigersagligi@gmail.com  
www.asyod.org

#### Basım Yeri

Sentez Matbaacılık  
İstanbul Caddesi No: 48/10 İskitler, ANKARA  
0530 823 45 94

# İçindekiler

- 5 Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)  
Evrelere Göre Tedavi  
*Uzm. Dr. Murat KIYIK*
- 10 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Cerrahi Tedavi  
*Prof. Dr. Muzaffer METİN*  
*Dr. Yunus AKSOY*
- 16 Yüksek Akımlı Oksijen Tedavisi (YANK)  
*Uzm. Dr. Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK*
- 20 İdiopatik Pulmoner Hemosiderozis  
*Prof. Dr. Bünyamin SERTOĞULLARINDAN*  
*Dr. Fatoş POLAT*
- 25 COVID 19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar İle İlgili  
Hipersensitivite Reaksiyonları  
*Doç. Dr. Merve TEPETAM*
- 30 Fibrozan İnterstisyel Akciğer Hastalıkları  
*Doç. Dr. Dildar DUMAN*

# Yazım Kuralları

1. Akciğer bülteni dergisi, Akciğer sağlığı ve yoğun bakım derneği (ASYOD) nin süreli yayını olarak yılda üç adet yayınlanmaktadır.
2. Derginin amacı; Akciğer Sağlığı ve Yoğun Bakım alanında çalışan profesyoneller için, kolay okunabilen, uygulamaya dönük, yeni, spot bilgiler, olgular, pratik sorular, anekdotlar, haberler içeren bir süreli yayındır. Yazıların tablo ve şekiller içeren günlük pratikte uygulanabilir bilgiler içermesi gerekmektedir.
3. Dergiye davet üzerine yazı-olgu kabul edilmekte olup, bireysel başvurulara da açıktır. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır (<http://tdk.org.tr>). Anatomi terimlerin Latince kullanılmasıdır. Gündelik tıp diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kurallarına uygun olarak yazılmalıdır. İngilizce veya başka bir yabancı dildeki şekli ile yazılan terimler tırnak içinde belirtilmelidir.
4. Yazıların hemen işleme konulabilmesi için belirtilen yazım kurallarına tam olarak uygun olması gereklidir. Editör ve yayın yürütme kurulu yayın koşullarına uymayan yazılar; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir.
5. Gönderilen yazılar yayın yürütme kurulu ve editör tarafından değerlendirilir.
6. Yazılardaki her bölümün bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazarına ait olacaktır. Metin içerisinde referans verilmeyecektir. Metinde kullanacağınız orijinal tablo, şekil ve algoritmaların alıntılanacağı kaynağı mutlaka altında dipnot şeklinde belirtmeniz gerekmektedir. Bunun dışında bölümlerin sonunda az sayıda önerilen kaynak liste şeklinde sıralanacaktır.
7. Bülten bölümleri en fazla 3-5 A4 sayfası (Times New Roman 12 Punto, tek satır aralığı, sayfanın 4 kenarından 2,5 cm boşluk kalacak şekilde) hacminde olacaktır. Online bülten uygun şekilde temel bilgiler ve görsel materyaller, tablolar ve şekiller kullanılmalıdır.
8. Makalede kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul edilen şekilde olmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Tüm metin boyunca kısaltılmış şekil kullanılmalıdır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Bir Makale Nasıl Yazılır ve Yayınlanır (<http://journals.tubitak.gov.tr/kitap/mak-nasyaz/>)" kaynağına başvurulabilir.
9. Olgu sunumlarında; Türkçe başlık, Türkçe özet, Türkçe anahtar kelimeler, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma ve Kaynaklar yer almalıdır. Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa-öz olmalı, Özet kısmı tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalıdır. Kaynak sayısı 8'i geçmemelidir.
10. Tablolar, şekil, grafik ve resimler metin içinde atıfta bulunulan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Tablolar, şekil, grafik ve resimlerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.
11. Her bir tabloya kısa bir başlık verilmelidir. Açıklamalar başlıkta değil, dipnotlarda yapılmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla şu semboller kullanılmalıdır: (\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡). Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır.
12. Şekiller ve grafikler profesyonel olarak çizilmeli veya fotoğraflanmalı, fotoğraflar dijital baskı kalitesinde olmalıdır. Şekiller ve grafiklerin JPEG ya da GIF formatında yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları kaydedilmeli ve kaydedilmeden önce bu dosyaların görüntü kaliteleri bilgisayar ekranında kontrol edilmelidir.
13. Röntgen, BT, MR filmleri ve diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik örneklerin fotoğrafları JPEG ya da GIF formatında, yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak elektronik dosya şeklinde kaydedilebilir. Resimlerin üzerindeki harfler, sayılar ve semboller açık ve tüm makalede eşit, yayın için küçültüldüklerinde bile okunabilecek boyutlarda olmalıdır. Resimler mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Eğer hasta(lar)ın fotoğrafı kullanılacaksa, ya hasta(lar) fotoğrafı tanınmamalı ya da hasta(lar) veya yasal olarak hasta(lar)dan sorumlu yakından yazılı izin alınmalıdır.
14. Makale yazarları; eğer makalede daha önce yayımlanmış; alıntı yazı, tablo, şekil, grafik, resim vb. varsa, yayın hakkı sahibi ve yazarlardan yazılı izin almak ve bunu belirtmek durumundadır.
15. **Kaynak Yazımı**

Henüz yayımlanmamış veriler ve çalışmalar kaynaklar bölümünde yer almamalıdır. Bunlara metin içerisinde "isim(ler), yayımlanmamış veri, yıl" şeklinde yer verilmelidir.

Kaynak numaraları metinde parantez içinde ve cümle sonunda belirtilmeli, metin sonunda eser içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Dergi isimleri "Index Medicus" ve

"Ulakbim/Türk Tıp Dizini"ne göre kısaltılmalıdır. Kaynakların yazılımı aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır.

## Kaynak bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazar bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/query.fcgi?db=Nlm-catalog>). Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası.

Örnek: Sharp JT, Drutz WS, Morsan M, et al. Postural relief of dyspnea. Am Rev Respir Dis 1980; 122: 201-11.

## Kaynak bir dergi iki ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi ([www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)). Yıl;Cilt (Suppl. Ek sayısı):Silk sayfa numarası-Sson sayfa numarası.

Örnek: Andreoni M. Phenotypic resistance testing. Scand J Infect Dis 2003; 35 (Suppl 106): S35-S36.

## Kaynak bir kitap ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i. Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Basımevi, Basım Yılı.

Örnek: Green AB, Brown CD. Textbook of Pulmonary Disease. 2nd ed. London: Silver Books, 1982: 49.

## Kaynak kitaptan bir bölüm ise;

Bölüm yazar(lar)ının soyadı adının başharf(ler)i. Bölüm başlığı. In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Kaçınıcı baskı olduğu. Basım yeri: Yayınevi, Baskı yılı:Bölümün ilk ve son sayfa numarası.

Örnek: Grey EF. Cystic fibrosis. In: Green AB, Bow CD (eds). Textbook of Pulmonary Disease. London: Silver Books, 1982: 349-62.

## Kaynak toplantıda sunulan bir makale ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazar bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli, Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Varsa In: Editör(ler)in soyadı adının başharf(ler)i (ed) veya (eds). Kitabın adı. Toplantının adı; Tarihi; Toplantının yapıldığı şehrin adı, Toplantının yapıldığı ülkenin adı. Yayınevi; Yıl. Sayfa numaraları.

Örnek: Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O (eds). MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

## Kaynak elektronik olarak yayımlanan bir dergi ise;

Yazar(lar)ın soyadı adının başharf(ler)i (6 ve daha az sayıda yazar için yazarların tümü, 6'nın üzerinde yazar bulunan makaleler için ilk 6 yazar belirtilmeli Türkçe kaynaklar için "ve ark.", yabancı kaynaklar için "et al." ibaresi kullanılmalıdır). Makalenin başlığı. Derginin Index Medicus'a uygun kısaltılmış ismi Yıl;Cilt:İlk ve son sayfa numarası. Elektronik olarak yayımlanma tarihi yıl ay ve gün.

Örnek: Lemmon GH, Gardner SN. Predicting the sensitivity and specificity of published real-time PCR assays. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2008; 7: 18. Epub 2008 Sep 25.

## Kaynak bir web sitesi ise;

Web sitesinin adı. Erişim tarihi. Available from: Web sitesinin adresi.

World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 9 Temmuz 2008. Available from: <http://www.who.int>

## Kaynak tez ise;

Yazarın soyadı adının başharfi. Tezin başlığı (tez). Tezin yapıldığı şehir adı: Üniversite adı (üniversite ise); Yılı.

Örnek: Bal ZÇ. Solunum sistemi örneklerinde Moraxella (Branhamella) catarrhalis sıklığı (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi; 1993.

Değerli akciğer bülteni okurları;

Bu sayımızda Küçük hücre dışı akciğer kanserinde güncel medikal tedavi önerileri ve cerrahi tedavi önerilerini yazarlarımız sizlerle paylaştı. Ayrıca, Covid döneminde daha çok ihtiyaç duyduğumuz yüksek akımlı oksijen tedavisi anlatıldı. Bununla beraber COVID-19 ilaçlarına karşı gelişebilecek hipersensitivite reaksiyonları, fibrozan interstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik pulmoner hemosiderozis başlıklı konular işlendi.

İyi okumalar dileriz.



**Prof. Dr. Gamze KIRKIL**  
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Elazığ



**Prof. Dr. Nuri TUTAR**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri



Uzm. Dr. Murat KIYIK

SBÜ, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

# Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinde (KHDAK) Evrelere Göre Tedavi

**K**üçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri (KHDAK)'nde erken evrede cerrahi tedavi uygulanabilenler dışında kür elde etme şansı düşük oranlarda kalır. İleri evre KHDAK'de moleküler çalışmalardaki ilerlemeler, mutasyon belirleme ve mutasyona yönelik tedaviler, immünoterapi ve radyoterapideki gelişmeler prognozu ve sağkalım oranlarını iyileştirme yönünde etkili olabilmiş ve gelecekte KHDAK tedavisinde yeni umutlar doğurmuştur. Tüm evreler göz önüne alındığında KHDAK'de beş yıllık sağkalım %25 civarındadır.

Erken evre (Evre I/II)'de cerrahi rezeksiyon yapılır ve postoperatif değerlendirmeye göre yüksek risk grubuna giren hastalara adjuvan kemoterapi uygulanır. Yüksek risk, nüks ön görüşünün daha fazla olduğu durumları ifade eder (Tablo 1). ADAURA çalışmasında evre 1B-IIIa arası ve EGFR mutasyonu olan (Ekzon19 del veya L858R) hastalar cerrahi ve adjuvan KT aldıktan sonra üç yıl osimertinib veya plasebo kollarına randomize edilmiş. PFS (Progresyonsuz sağkalım) osimertinib kolunda 22.1 ay plasebo kolunda ise 14.9 ay ( $p < 0.001$ ) bulunmuş. Yani evre I-IIIa ve EGFR (Ekzon19 del veya L858R) mutasyonlu hastalarda osimertinibin KT'ye ilave eden adjuvan tedavide kullanımı önerilmektedir.

**Tablo 1. Adjuvan KT için önerilen yüksek risk faktörleri.**

- Kötü diferansiyasyon
- Wedge Rezeksiyon
- > 4 cm tümörler
- Visseral plevra tutulumu
- Nx (Lenf nod tutulumunun bilinmemesi)
- Vasküler invazyon

## LOKAL İLERİ EVRE (EVRE III)

Klinik evre T3N0-1 veya T4N0-1 direkt rezeksiyon edilebilen hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan KT ve EGFR (Ekzon19 del veya L858R) mutasyonlu olgularda osimertinib verilir. Tümör konseyi kararına göre T4 tümör yerleşimi preoperatif KT veya KT/RT gerektiren olgularda cerrahi sonrası konsolidasyon KT ve EGFR (Ekzon19 del veya L858R) mutasyonlu olgularda osimertinib verilebilir. Evre IIIA N2 olgularda preoperatif definitif KT/RT veya neoadjuvan KT sonrası yanıt alınan olgularda cerrahi yapılabilir.

Rezeksiyon edilemeyecek olan lokal ileri hastalıkta eşzamanlı definitif KT/RT sonrasında durvalumab uygulanması önerilmektedir. Durvalumab PD-L1 inhibitörüdür. PACIFIC çalışmasında Evre III cerrahi uygulanamayan hastalarda eşzamanlı definitif KT/RT'ye ek olarak bir kola durvalumab diğer kola plasebo randomize edildi. İki yıllık sağkalım durvalumab kolunda %66.3 plasebo kolunda %55.6 (p= 0.005), PFS durvalumab kolunda 17.2 ay, plasebo kolunda 5.6 ay (HR= 0.51) bulundu. Pancoast tümöründe de preoperatif eş zamanlı KT/RT sonrasında uygun hastalarda cerrahi uygulanabilir.

## İLERİ EVREDE (EVRE IV) TEDAVİ

Evre IV hastalığın özel bir durumu oligometastatik hastalık (OMD) olarak tanımlanır ki bu durum birkaç metastazın var olduğu, fakat lokal tedavilerin (cerrahi, radyoterapi) de uygulanabildiği bir grubu tanımlar. OMD'de metastaz sayısı üzerine değişik görüşler vardır fakat genellikle beş metastaza kadar olanlar kabul görmektedir. Rezektabl erken evre (N2, N3 olmayan) bir akciğer tümörü yanı sıra rezektabl bir beyin veya sürrenal metastazı varsa her iki lezyona da cerrahi uygulanabilir ve postoperatif KT verilir. Cerrahi uygulanamayan durumlarda KT uygulandıktan sonra her bir lezyon için SBRT (Stereotaktik vücut radyoterapisi) uygulanır. SBRT ile birlikte

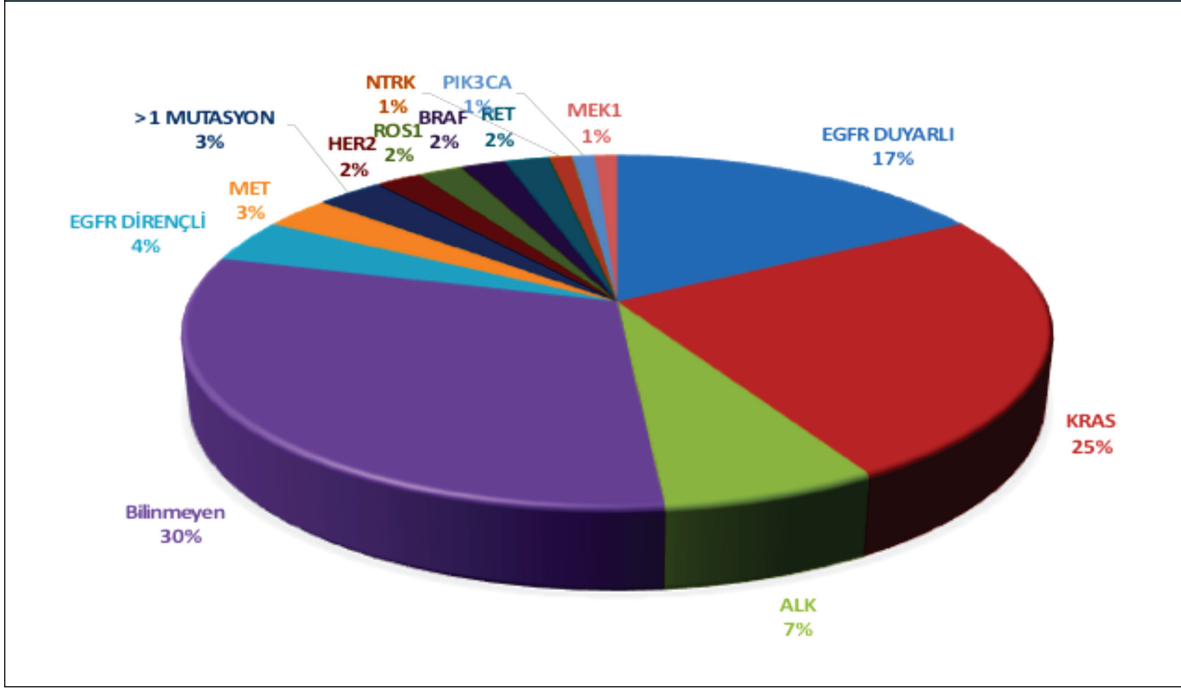
immünoterapinin kullanımından doğan abscopal etki nedeniyle yalnızca SBRT ye göre daha yüksek ORR ve PFS değerlerini gösteren çalışmalar mevcuttur. Güncel ileri evre KHDAK'de mutasyon analizlerine ve PD-L1'e göre tedavinin belirlenmesi gerekmektedir. Herhangi bir mutasyon tespit edilemeyen veya PD-L1 < %1 olan hastalarda KT ve palyasyona yönelik RT uygulanabilir.

## MUTASYONLARA (HEDEFE) YÖNELİK TEDAVİLER

### EGFR

Akciğer kanseri, farklı morfolojik özelliklere, mutasyona, transkriptik profillere, terapötik endikasyonlara ve prognozlara sahip çeşitli alt grupları kapsar. Şekil 1'de akciğer adenokarsinomunda belirlenebilen mutasyon oranları gösterilmiştir. ErbB reseptör ailesi EGFR (Epidermal büyüme faktörü reseptör veya ErbB1/Her1) ve diğer reseptörler ErbB2/Her2, ErbB3/Her3, and ErbB4/Her4 olarak adlandırılır. EGFR mutasyonları, büyük çoğunluğu ekson 19 delesyonu veya ekson 21 mutasyonu L858R olarak görülür. Bir meta-analizde Asyalı KHDAK hastalarında EGFR %38.8, beyaz ırkta ve Afrikan Amerikanlarda yaklaşık %17 bulunmuştur. Kadınlarda, sigara içmeyenlerde ve adenokarsinomda daha yüksek oranda görülür. EGFR mutasyonu bulunan KHDAK'de erlotinib veya gefitinib (E/G) tedavisi ile platin bazlı çiftli kemoterapiyi (KT) değerlendiren meta-analizde PFS, E/G ile 25.8 aya karşılık KT ile 11 ay bulunmuş. İkinci nesil TKI (Tirozin kinaz inhibitörü) afatinib ve dacomitinib EGFR nin geri dönüşü olmayan inhibisyonu yanısıra diğer ErbB reseptörleri üzerinde hedef dışı etkilerinin de ortaya çıkması tedavi şansını arttırmıştır. LUX-Lung7 çalışmasında EGFR mutant hastalarda afatinib ile gefitinib kıyaslanmış, afatinib gefitinibe kıyasla tüm sağkalımda (OS) hafif üstün (27.9 aya karşın 24.5 ay) olmakla beraber istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır. İleri evre KHDAK (Evre IIIB/IV) hastalarında dacomitinib ve gefitinibi kıyaslayan ARCHER 1050 çalışmasında tüm sağkalımda dacomitinib (34.1 ay) gefitinibe (26.8 ay) kıyasla daha uzun sağkalım zamanı sağladı. AURA-3 çalışmasında ise birinci nesil EGFR TKI tedavisi sonrası T790M mutasyonu gelişen 419 hastada üçüncü nesil EGFR TKI osimertinib ve platin bazlı pemetrexed (KT) kıyaslandı. Tüm yanıt oranı (ORR) osimertinib kolunda KT koluna göre (%71'e karşı %31) anlamlı olarak daha iyiydi. Ayrıca, medyan PFS 10.1 aya 4.4 ay olarak osimertinib lehine daha iyiydi. FLAURA çalışmasında EGFR mutant KHDAK hastalarında osimertinib ile erlotinib veya gefitinib (E/G) randomize edildi. ORR %80'e karşı %76, medyan PFS 18.9 aya karşı 10.2 ay ve OS 38.6 aya karşı 31.8 ay osimertinib kolunda E/G koluna göre anlamlı olarak daha iyi bulundu. LUX-Lung 2, 3, and 6 çalışmaları nadir EGFR mutasyonlarında afatinib ile KT'yi kıyaslayan çalışmalar olarak dizayn edildi.

Şekil 1. Akciğer adenokanserlerinde tespit edilebilen mutasyon sıklığı.



Ekzon 18-21 atipik nokta mutasyonlarında afatinib ile ORR %71.1, median PFS 10.7 ay ve median OS 9.2 ay bulundu. Fakat ekzon 20 insersiyon mutasyonlarında ORR %7.1, median PFS 2.7 ay ve median OS 9.2 ay bulundu. Standart TKI lara yanıt ekzon 20'de oldukça düşük oranlarda bulunmaktadır. Pozitotinib ile ekzon 20 mutasyonlarında ORR %58, hastalık kontrol oranı (DCR) %90 ve median PFS 5.6 ay bulunarak daha iyi sonuçlar alınabildi.

### ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz)

PROFILE 1014 çalışmasında daha önce tedavi almamış, ALK pozitif local ileri evre veya metastatik evre KHDAK'de crizotinib ile platin bazlı pemetrexed çiftli KT randomize edilmiş. Crizotinib kolunda ORR %74 PFS 10.9 ay iken, KT kolunda ORR %45, PFS yedi ay bulunmuş, bu çalışmada KT kolundaki hastaların %84.2'si daha sonra crizotinib almıştı. İkinci nesil ALK TKI'leri, ceritinib, alectinib ve brigatinibin etkilerini araştıran çalışmalardan ASCEND-5'de önceden KT veya crizotinib alan KHDAK'li hastalara progresyon sonrası ceritinib ve KT gruplarına randomize edildi. Ceritinib grubunda ORR %45, DCR %88, medyan PFS 5.4 ay bulunurken, KT grubunda ORR %8, DCR %42, medyan PFS 1.6 ay bulunarak ceritinib anlamlı olarak daha iyi etki gösterdi. ALEX çalışmasında, ALK pozitif ileri evre KHDAK'da alectinib ve crizotinib randomize edildi. Alectinib kolunda ORR %82.9, PFS 34.8 ay, crizotinib kolunda ORR %75.5, PFS 10.9 ay bulundu. ALTA-1L çalışmasında ALK pozitif ileri evre KHDAK, önceden ALK-TKI tedavi-

si almamış olan hastalar brigatinib ve crizotinib için randomize edildi. ORR brigatinib kolunda %71, crizotinib kolunda %60 iken, 12 aylık PFS brigatinib kolunda %69, crizotinib kolunda %40 bulundu ( $p < 0.001$ ). Beyin metastazı olan hastalarda ORR brigatinib kolunda %78, crizotinib kolunda %29 bulundu. Üçüncü nesil ALK TKI lorlatinib, tedavi öyküsüne bakılmaksızın ALK pozitif hastalarda önemli fayda göstermiştir. Hastalar üç farklı gruba ayrıldı. Önceden ALK TKI almamış hastalarda ORR %90, intrakraniyal yanıt %66.7 idi. Daha önce sadece crizotinib ile tedavi edilen hastalarda ORR %69.5, intrakraniyal yanıt %87 idi. Daha önce 1 ila 3 TKI ile tedavi edilen hastalarda ORR %47 idi ve intrakraniyal yanıt %63 bulundu. Tablo 2'de tüm hedef tedavi seçenekleri verildi.

### İMMÜNÖTERAPİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

Bağışıklık sistemi, tümörlerin büyümesini düzenlemede hayati bir rol oynar. Kanser hücreleri çoğalmak ve metastaz yapabilmek için bağışıklık sisteminden kaçma yeteneğini geliştirmek zorundadır. Kanser bağışıklığının düzenlenmesi üç aşamayı içerir: eliminasyon, denge ve kaçış. Eliminasyon aşamasında kanser hücreleri, bağışıklık sistemi tarafından tanımlanır ve etkin bir şekilde yok edilir. Denge aşamasında tüm kanser hücrelerini tamamen ortadan kaldıramaz, ancak daha fazla büyümeyi kontrol edebilir

Tablo 2. İleri evre KHDAK'de hedef tedavi seçenekleri.

<b>EGFR</b> <b>Ekzon19 del./L858R</b> Osimeetinib Gefitinib Erlotinib Afatinib Dacomitinib  <b>Atipik Mutasyon</b> Afatinib  <b>Ekzon20 insersiyon</b> AU922* Poziotinib* TAK788*	<b>ALK</b> Alectinib Ceritinib Brigatinib Crizotinib Lorlatinib  <b>ROS 1</b> Ceritinib Crizotinib Entrectinib  <b>NTRK</b> Entrectinib Larotrectinib	<b>BRAF V600E</b> Dabrafenib/trametinib25  <b>MET EKZON 14</b> Capmatinib Crizotinib Tepotinib  <b>RET</b> Selpercatinib Pralsetinib Cabozantinib Vandetanib	<b>HER 2</b> Afatinib* DS 8201* Neratinib + temsirolimus* Poziotinib* TAK788* T-DM1* Trastuzumab*  <b>KRAS</b> AMG 510 (Sotorasib)* MRTX849*
*Henüz araştırma aşamasında, sınırlı data var			

veya önleyebilir. Kaçış aşamasında, bağışıklık sistemi tümörün büyümesini ortadan kaldıramaz ve kontrol edemez. Çünkü kanser hücreleri bağışıklık sisteminin seçici baskısı altında gelişmiştir. Kanser hücreleri bağışıklık tepkisini bastırma ve kaçma yeteneği kazanarak çoğalır ve yayılırlar. Kanser immünoterapisinin amacı, tümör hücrelerinin bağışıklık tepkisini bastırdığı ve kaçtığı mekanizmaların üstesinden gelerek bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tespit etme yeteneğini artırmak ve eski haline getirmektir.

Akciğer kanserleri antitümör immün yanıtın kaçmak için pekçok strateji geliştirmelerine rağmen inhibitör reseptörlerin bağlanmasıyla indüklenen T hücre disfonksiyonu tümör gelişiminde en fazla dikkat çeken faktördür. T hücreleri, terapötik hedefler olarak aktif klinik çalışma altında olan aktiveleştirici veya inhibe edici birkaç reseptörü eksprese eder. Tümör mikroçevresi immünyanıtta rol oynayan başka hücre gruplarını da içerir: Regülatör T hücreler, "Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSC)" ki bunlar myeloid kök hücrelerinden farklılaşarak tümör baskılayıcı veya durdurucu rol oynarlar ve B hücreleri.

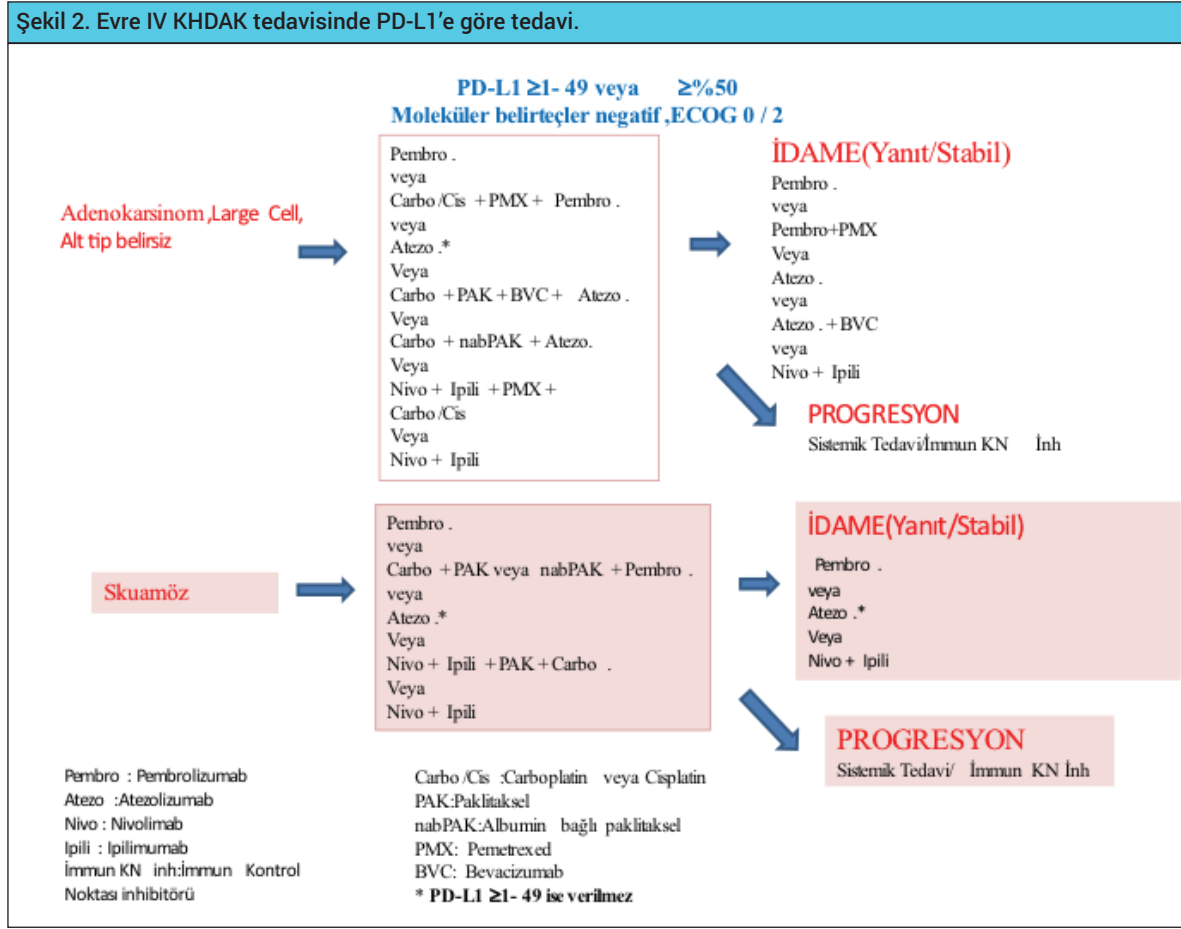
T-lenfositlerin aktive olabilmeleri ve immün yanıt oluşturabilmeleri için iki sinyal gereklidir. Birinci sinyal antijen tarafından sağlanır. Tümör hücresinin T hücresine sunumu "Majör Histocompatibility Complex (MHC)" (Büyük doku uygunluk kompleksi) tarafından yapılır. İkinci sinyal ise antijen presente eden hücreler (APC) üzerindeki CD28 ve CD 80/86 ile sağlanır. Aktive T hücreleri antijeni yanı tümör hücresini tanıdığında sitotoksik enzimler ve immün yanıtta rol oynayan sitokinler salınarak tümör hücresi yok

edilmeye çalışılır. Sonuç olarak gelişen bu inflamasyondan ve olası otoimmüniteden korunmak için birtakım immün kontrol noktaları (Immune Checkpoint) vardır. Bunlardan en çok bilinen iki tanesi CTRL-4 (Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) ve PD-1(Programlanmış ölüm reseptörü 1)'dir. CTLA-4 efektör ve regülatör T hücrelerinde bulunan inhibe edici bir reseptördür. CTLA-4, T hücresine CD28 aracılığı ile bağlanmak ister ve böylece immün yanıtın ilk evresini sınırlandırmaya çalışır. Ipilimumab ve tremelimumab CTLA-4'ü hedefleyen terapötik antikordur. PD-1 tümör hücrelerine karşı T hücrelerinde upregüle edilen bir inhibitör reseptördür. PD-1 ile onun ligandları PD-L1 (Programlı ölüm ligandı 1) ve PD-L2'nin birbirine bağlanması sonucunda T hücresinin inaktivasyonuna sebep olurlar ve bu nedenle tümör büyür ve yayılır. T ve B hücreleri, makrofajlar, endotelial hücreler ve malign hücreler PD-L1 eksprese edebilirler. PD-L1 ekspresyonu özellikle interferon- 'nın rol oynadığı birkaç proinflamatuvar sitokin tarafından upregüle edilerek adaptif immün rezistans geliştirilir. PD-L2 ise tümör hücrelerinden ve makrofajlardan daha kısıtlı miktarda eksprese edilir. Pembrolizumab ve nivolumab PD-1'i, atezolizumab ve durvalumab ise PD-L1'i bloklayan antikordur olup, KHDAK'de tedavi onayı almışlardır.

PD-L1'in tümör ekspresyonunun tedavi yanıt belirteci olarak kullanılması için yapılan çalışmalarda PD-L1 pozitifliği için %1 ila 50 arasında değişen farklı eşik değerler kullanılmış, PD-L1 testinin duyarlılığı ve özgüllüğü orta düzeylerde bulunmuştur. Genomik düzeyde, tümör mutasyon yükü (TMB), anti-PD-1 tedavisinde klinik yanıt ile ilişkilendirilmiştir ve sigara içenlerde olumlu tedavi yanıt ilişkisi görülmüştür (11). TMB'nin yanıtın bir belirteci olarak rolü de birkaç klinik çalışmada değerlendirilmiştir (CheckMate026, CheckMate568, CheckMate227) (12-14), yüksek TMB'li hastaların PD-L1 ekspresyonundan



Şekil 2. Evre IV KHDAK tedavisinde PD-L1'e göre tedavi.



bağımsız olarak immünoterapiye artan yanıt gösterdiğini görülmüştür. Bununla birlikte, genel sağkalım tek başına TMB'den etkilenmemiştir ve TMB'nin bir biyobelirteç olarak rolünün daha iyi anlaşılması, klinik uygulamaya entegrasyondan önce garanti edilmesi gereken bir konudur.  $\geq 1\%$  PD-L1 testine göre evre IV KHDAK'de tedavi planlaması Şekil 2'de gösterilmiştir. PD-L1  $\leq 1\%$  veya 0 ise sistemik kemoterapi uygulanır.

Son 10 yılda tedavi edici yeni ilaçlar geliştirme çabalarının yanı sıra sigaraya başlamama ve bıraktırma girişimleri, akciğer kanseri taramaları, erken tanı için yapılan çalışmalar, akciğer kanserinde sağkalım oranlarındaki iyileşmeye yansımış ve gelecekte alınabilecek daha iyi sonuçlar için de ümit verici olmuştur.

#### KAYNAKLAR

1. Patel SA, Weiss J. Advances in the treatment of non-small cell lung cancer: Immunotherapy. Clin Chest Med 2020; 41: 237-47.
2. Giustini NP, Jeong AR, Buturla J, Bazhenova L. Advances in treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: Targeted therapy. Clin Chest Med 2020; 41: 223-35.
3. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation- positive advanced non-small-cell lung cancer: Overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. Ann Oncol 2017; 28: 270-7.
4. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients EGFR-activating mutations. J Clin Oncol 2018; 36: 2244-50.
5. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation- positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2018; 36: 2251-8.
6. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med 2020; 29: 1711-2.
7. Scott JA, Villegas A, Davey D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer N Engl J Med 2017; 377: 1919-29.
8. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN guidelines insights: Non-small cell lung cancer, version 3.2021.



Prof. Dr. Muzaffer METİN

SBÜ Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul



Dr. Yunus AKSOY

Sakarya Devlet Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Sakarya

# Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Cerrahi Tedavi

Akciğer kanseri kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır. Akciğer kanserlerinin yaklaşık %85'i küçük hücreli dışı akciğer kanserleridir (KHDAK) ve bunların sadece %25-30'u cerrahi tedavi için uygundur. Günümüzde erken evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri tedavisinde en etkin tedavi yöntemi cerrahi tedavidir. Yine lokal ileri evre akciğer kanserinde multimodal tedavide cerrahi tedavi sağkalımda en belirleyici komponentdir. Rezeksiyon uygulanan KHDAK tanılı hastalarda beş yıllık sağkalım, evre IA için %75-80, evre IIIA için %30-51 iken, cerrahi dışı tedavi uygulanan hastalarda bu oran %15-20 aralığındadır.

Cerrahi tedavi kararı verilen hastalarda öncelikle preoperatif yeterli akciğer rezervinin olup olmadığının solunum fonksiyon testleri ile ortaya konması gerekmektedir. Solunum fonksiyon testlerini değerlendirmede preoperatif FEV<sub>1</sub> değerinin beklenenin %60'ın üzerinde olması veya postoperatif FEV<sub>1</sub> ve/veya DLCO değerinin beklenenin %40'ının üzerinde olması akciğer rezeksiyonu için yeterlidir. Bununla birlikte hastaların kardiyak ve diğer organların işlevleri açısından da irdelenmesi gerekir. İleri yaşlı (70 yaş üstü) hastalarda iyi bir preoperatif değerlendirme ve postoperatif bakım yaşlı cerrahi için kontrendike olmaktan çıkarmıştır.

KHDAK'da tanı sonrası tedavi şeklini belirlemede ve sağkalım tahmininde en önemli kriter, hastalığın evresidir. Cerrahi tedavi uygun TNM/evre Tablo 1'de yer almaktadır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer kanserlerinde standart bir değerlendirme yöntemidir. Sistemik taramada pozitron emmisyon tomografisi (PET-BT) ile kombine edildiğinde evrelemede önemli bir fikir sağlansa da yüksek yanlış pozitiflik oranları nedeniyle histopatolojik teyitin yapılması gerekmektedir.

Mediastinal patolojik evrelemede; endobronşiyal ultrasonografi (EBUS), endoskopik ultrasonografi, mediastinoskopi, VATS ve anterior mediastinotomi gibi invaziv teknikler kullanılmaktadır. Mediastinal lenf nodlarının değerlendirilmesinde üst paratrakeal (2R/L), alt paratrakeal (4R/L) ve subkarinal (7) lenf nodu istasyonlarının örneklenmektedir. Yeterli mediastinal değerlendirme için en az üç lenf nodu istasyonu örneklenmelidir ve bu istasyonlardan bir tanesi subkarinal lenf nodu olmalıdır.

Bilgisayarlı toraks tomografide mediastende lenf nodu (LN) var ve uzak metastaz yoksa, pozitron emmisyon tomografi (PET) pozitif veya negatif olmasına bakılmaksızın invaziv evrele gerekir. Yine radyolojik santral

tümör veya N1 olan ve uzak metastaz olmayan hastalarda invaziv mediastinal evreleme yapılmalıdır. Periferik Evre IA tümörlerde (BT ve PET BT'de LN tutulumu negatif) invaziv mediastinal evreleme önerilmemektedir. Avrupa Göğüs Cerrahları Derneği'nin küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda ameliyat öncesi yapılabilecek mediastinal evreleme önerisi Şekil 1'de şematize edilmiştir.

Klinik N2 veya N3 pozitifliği kuşkusu olan ve uzak metastazı olmayan hastalarda EBUS ve EUS iğne aspirasyon biyopsi, cerrahi biyopsi öncesi tercih edilmelidir.

KHDAK'da başlıca uygulanan rezeksiyon şekilleri lobektomi, bilobektomi, pnömonektomi olmakla birlikte, solunum kapasitesi sınırlı olan hastalarda segmentektomi tercih edilebilir. Akciğer fonksiyonunu korumak için pnömonektomi yerine parankim koruyucu (sleeve lobektomi) prosedürler tercih edilmelidir. Bu işlemler torakotomi ile yapılabileceği gibi, video yardımcı toraks cerrahisi (VATS) veya robot yardımcı toraks cerrahisi (RATS) ile de yapılabilir. VATS ve RATS'ın torakotomiden farkı daha küçük kesilerin kullanılması ve daha kısa hastanede kalış süresi sağlamalarıdır. Hangi yöntemin seçileceği preoperatif kanaat, cerrahın deneyimi ve tercihine bağlıdır. T3 (göğüs duvarı invaze) ve lokal ileri t4 tümörlerde rezeksiyon yapılırken negatif cerrahi sınırlar sağlanmalıdır (R0). Bu yüzden bu tür ameliyatlar deneyimli büyük merkezlerde yapılmalıdır.

### ERKEN EVRE AKCİĞER KANSERİNDE (EVRE I VE II) CERRAHİ TEDAVİ

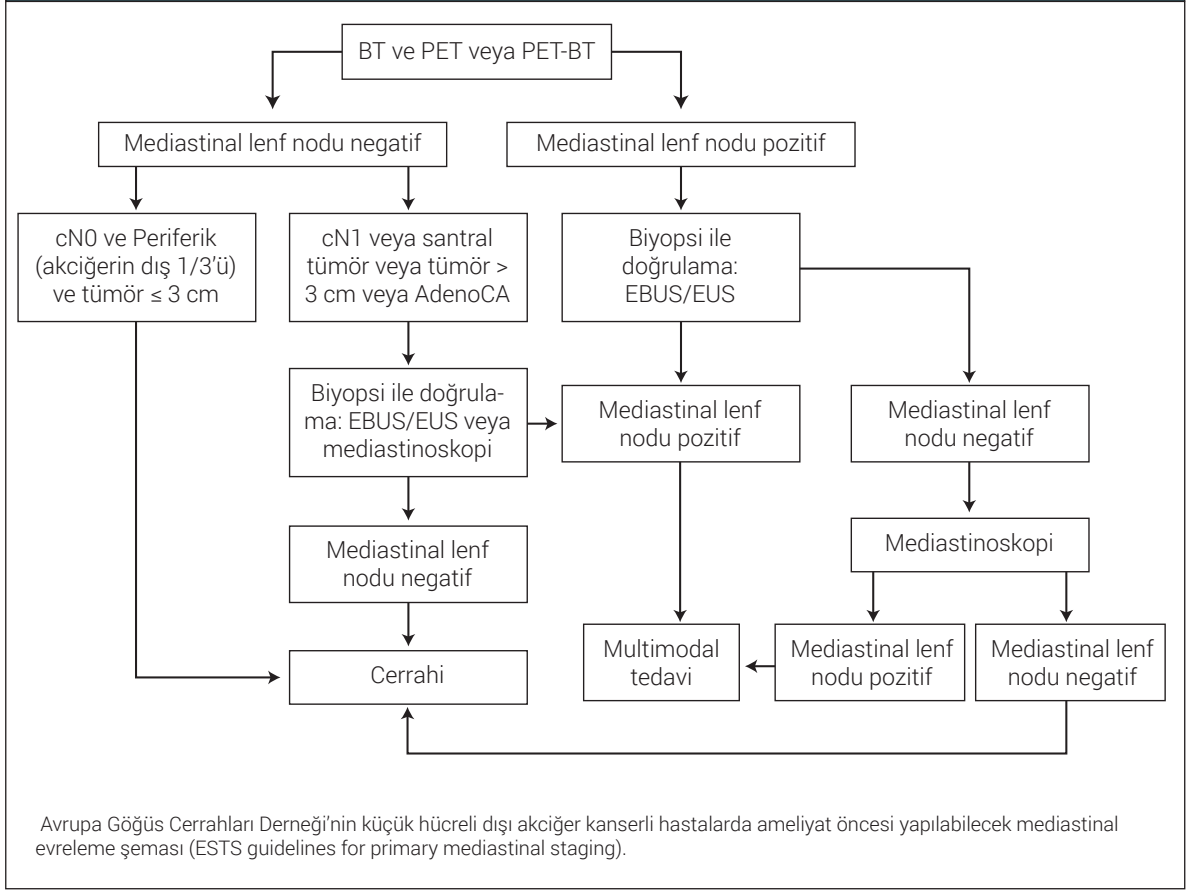
Evre I ve II KHDAK tanılı hastalarda ilk tedavi seçeneği cerrahidir. Rezeksiyon uygulanan evre I, II KHDAK tanılı hastalarda beş yıllık sağkalım %50-80 iken, tedavi almayan hastalarda iki yıllık sağkalım %15-20 aralığındadır. Lobektomi daha az lokal rekürens ve daha iyi hastalısız sağkalım sağladığından mümkün olduğunca wedge rezeksiyon ve segmentektomiye tercih edilmelidir. Sınırlı solunum fonksiyonu, 2 cm'nin altında periferik yerleşimli KHDAK'lı hastalarda segmentektomi tercih edilebilir. Komplet akciğer rezeksiyonu ve sistemik lenf nodu diseksiyonu erken evre KHDAK hastalarında en iyi sağkalım sonuçları sağlamaktadır. ACCP (American College of Chest Physicians); ameliyata engel oluşturacak medikal bir durumu olmayan klinik evre 1 ve evre 2 hastalar için

**Şekil 1. Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde sekizinci evreleme (1).**

Stage	T	N	M
Occult carcinoma	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIIB	T1a, b, c	N1	M0
	T2a, b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, b, c	N2	M0
	T2a, b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0

TNM: Tümör, lenf nodu, metastaz.

Şekil 1. ESTS mediastinal evreleme klavuzu (3).



cerrahi rezeksiyonu gold standart olarak kabul etmiştir. Klinik evre I ve II KHDAK olan hastalar için, doğru patolojik evreleme için anatomik rezeksiyon sırasında sistematik mediastinal lenf nodu örneklemesi veya diseksiyon yapılmalıdır. Anatomik rezeksiyon uygulanan klinik evre II KHDAK hastaları için, mediastinal lenf nodu diseksiyonu mediastinal lenf nodu örneklemesine göre daha iyi sağkalım sonuçları sağladığından tercih edilmelidir.

Minimal invaziv cerrahi mi (VATS/RATS) yoksa açık cerrahi rezeksiyon mu tercih edilmeli sorusu karşımıza çıkmaktadır. Evre I periferik tümörlerde VATS ilk tercih olmalıdır. VATS/RATS gibi minimal invaziv girişimlerin torakotomiye nazaran postoperatif dönemde daha az komplikasyon (daha düşük kanama miktarı), daha kısa süreli hastanede kalış süresi, daha az postoperatif ağrı gibi erken dönem avantajları bulunmaktadır. Uzun dönem sağkalım açısından bakıldığında minimal invaziv girişimler ile torakotomi uygulanan hastalarda anlamlı bir farkı saptanmamıştır. Hangi cerrahi prosedürü

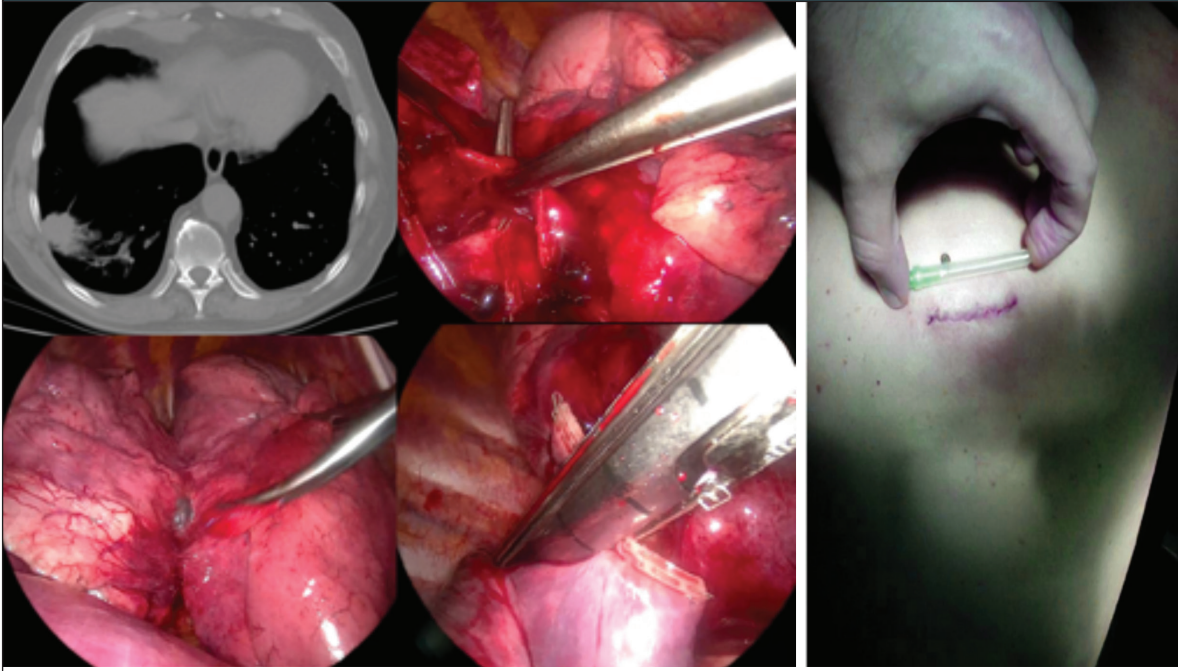
tercih edeceği cerrahın değerlendirmelerine bağlı olarak öngörü, deneyimi ve tercihinine bağlıdır (Resim 1,2).

### Neoadjuvan ve Adjuvan Tedavi

Erken evre KHDAK'lı hastaların rutin olarak preoperatif kemoterapi almaları önerilmemektedir. Neoadjuvan kemoterapinin cerrahiye geciktireceği de unutulmamalıdır. Klinik evre IIB (T3N0) tümörlerde multidisipliner tedavi yaklaşım benimsenmektedir. Göğüs duvarı invazyonu olan tümörlerde direkt cerrahi uygulanabileceği gibi, cerrahi öncesi kemoradyoterapi de diğer bir seçenektir. Süperior sulkus tümörlerinde neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası cerrahi tedavi uygulanması ile en iyi sağkalım sonuçları elde edilmektedir (%40-50).

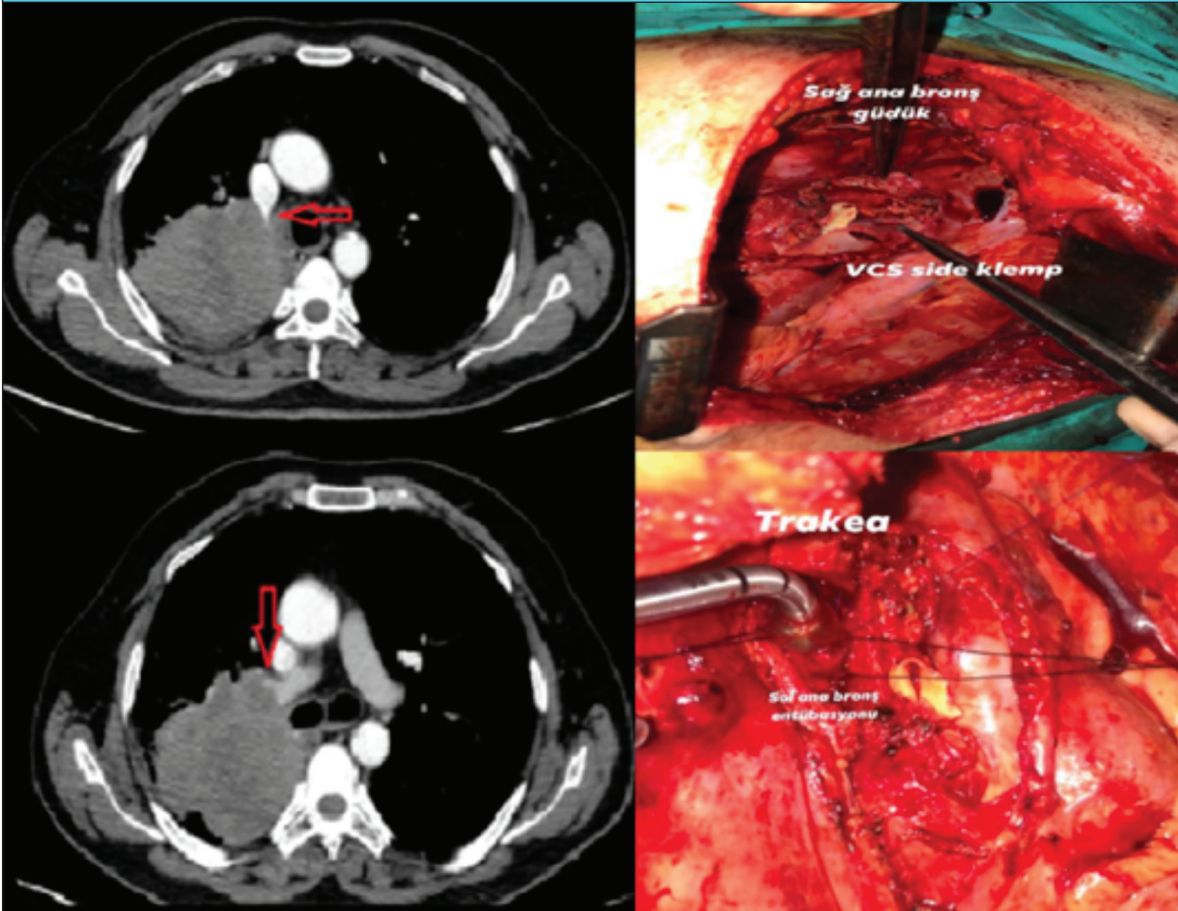
Adjuvan kemoterapi tamamen rezeke edilmiş evre IA [T1 (< 3 cm) N0] KHDAK'da sağkalıma katkı sağlamadığından önerilmemektedir. Evre IB tümörlerde ortak konsensus sağlanmasa da daha çok adjuvan tedavi verilmemesi yönünde görüşler mevcuttur. Tamamen rezeke edilen ve genel performansı iyi Evre II (N1) KHDAK hastaları için postoperatif kemoterapi önerilir. Evre I ve II hastalarda postoperatif radyoterapi (PORT) öne-

Resim 1. Video yardımlı toraks cerrahisi (VATS)/akciğer rezeksiyonu.



T2aN1M0 adenokarsinom/sağ alt lobektomi

Resim 2. Torakotomi/akciğer rezeksiyonu.



V.cava sup. ve sağ pulmoner arter invazyonu

Sağ sleeve intraperikardiyal pnömonektomi  
(T4N1M0 skuamöz hücreli karsinom)

riilmemektedir. Sadece pozitif cerrahi sınır (R1) olması durumunda PORT tercih edilmelidir.

### EVRE IIIA VE EVRE IV'DE AKCİĞER KANSERİNDE CERRAHİ

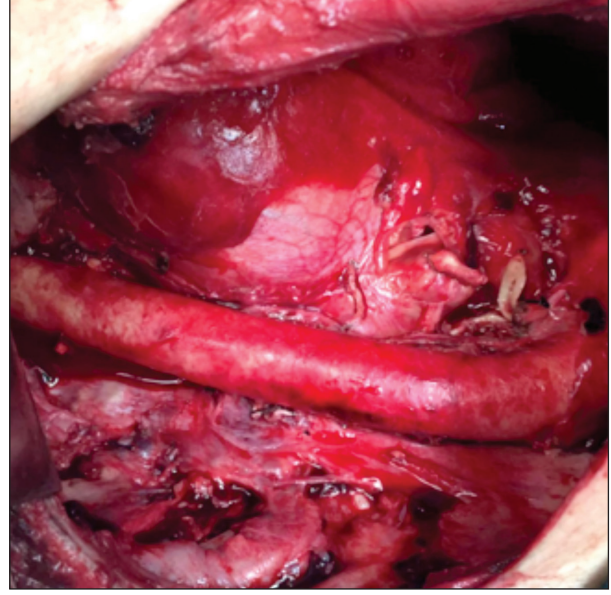
Evre IIIA rezektable tümörlerin tedavisinde multimodal yaklaşım en uygun tedavi seçeneğidir. Evre III hastalıkta tedavi şeklini patolojik olarak tespit edilmiş mediastinal lenf nodu invazyonu olup olmaması belirlemektedir. Mediastinal lenf nodu pozitifliği olmayan rezektable hastalarda cerrahi tedavi ilk seçenektir. Bu vakalarda peroperatif lenf nodu örnekleme yapılmalıdır. N2 lenf nodu pozitif hastalarda kontrastlı beyin MR, FDG PET-CT ile uzak metastaz varlığı araştırılmalıdır. Uzak organ metastazı saptanmaması halinde neoadjuvan kemoradyoterapi uygulandıktan sonra hasta tekrar cerrahi için değerlendirilmelidir. Sistemik metastaz durumunda sağkalım oldukça kötüdür. Bazı özel durumlarda uygulanan cerrahi protokolleri ile iyi sağkalım sonuçları elde edilmektedir. Diğer organ metastazı bulunmayan ipsilateral lob tümörlerinde (T4 N0,1) cerrahi ile tam kür sağlanabildiğinden rezeksiyon tercih edilmelidir. Mediastinal lenf nodu metastazı varlığında ise cerrahi kontrendikedir. KHDAK hastalarında aynı lobda iki ayrı tümör odağı (T3) olması durumunda (mediastinal ve uzak metastaz yok), rezeksiyon/lobektomi önerilir (Resim 3).

Evre 4 izole adrenal metastaz saptanan rezektable KHDAK (N0-1) hastalarında cerrahi rezeksiyon yapılmalıdır. Bu hastalarda tedaviye adjuvan kemoterapi eklenmesi önerilir. İzole beyin metastazı saptanan senkron KHDAK (N0-1) hastalarında primer tümörün rezeksiyonuna ilave olarak nöroşirurjikal metastazektomi veya radyosurgery uygulanmalıdır. Cerrahi sonrası adjuvan kemoradyoterapi olası postoperatif metastazları önleyeceğinden tedaviye eklenmelidir.

#### N2 (T1,2 N2) Hastalıkta Tedavi

N2 hastalık oldukça heterojen bir grup olduğundan cerrahi tedavi protokolü oldukça tartışmalıdır. N2 hastalıkta tedavi seçenekleri tek istasyon, okült ve bulky (> 3 cm) lenf noduna göre değişkenlik göstermektedir. Torakotomi yapılan hastada okült peroperatif pozitif N2 saptanması durumunda lenf nodu tamamen çıkarılıyorsa cerrahiye devam edilmelidir. Yine VATS

Resim 3. Sol intraperikardial pnömonektomi + aort adenektomisinin soyulması.



esnasında pozitif N2 lenf nodu saptanması durumunda işleme son verilip indüksiyon tedavisi verilebileceği gibi cerrahiye devam etmekte diğer bir seçenektir.

N2 pozitif hastalıkta mediastinal örnekleme oldukça önemlidir. Re-mediastinoskopi teknik olarak zorlayıcı olduğundan neoadjuvan tedavi öncesi mediastinal değerlendirme EBUS ile, neoadjuvan tedavi sonrası preoperatif evreleme mediastinoskopi ile yapılmalıdır. Neoadjuvan tedavi sonrası PET-CT ile yapılan değerlendirmede kesin kanaate varmak zor olsa da hastalığın progresyon gösterip göstermediği metastatik durum ile ilgili önemli bilgiler elde edilir. Neoadjuvan tedavi sonrası mediastinal tutulumun olmaması iyi prognoz göstergesidir. Neoadjuvan kemoterapi/kemoradyoterapi sonrasında progresyon yoksa cerrahi önerilmektedir.

Evre IIIA-N2 KHDAK için multimodal tedavi; neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi tedavi uygulanması ve sonrasında kemoterapi veya kemoradyoterapi uygulanması en iyi ortalama sağkalım sonuçları vermektedir. Neoadjuvan tedavi sonrası uygulanan cerrahi tedavi düşük mortalite oranına sahip güvenli bir tedavi seçeneğidir. Tek istasyon 3 cm altında mediastinal lenf nodu pozitifliğinde neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi uygulanması en iyi seçenektir. Evre III A/N2 hastalıkta bulky mediastinal lenf nodu tutulumu olmaması ve definitif kemoradyoterapi veya indüksiyon kemoterapi/kemoradyoterapi sonrasında regresyon izlenmesi halinde cerrahi tercih edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* 2016; 11: 39-51.
2. Putora PM, Leskow P, McDonald F, Batchelor T, Evison M. International guidelines on stage III N2 nonsmall cell lung cancer: Surgery or radiotherapy? *ERJ Open Research* 2020: 6.
3. De Leyn P, Doooms C, Kuzdzal J, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2014; 45: 787-98.
4. Silvestri GA, Gonzalez A V, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143: e211-e50.
5. Citak N, Guglielmetti L, Aksoy Y, et al. Is There a Prognostic Difference Between Stage IIIA Subgroups in Lung Cancer? *The Annals of Thoracic Surgery* 2020.
6. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-Assessed Reviews [Internet]* 2009.
7. Group NMC. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: Two meta-analyses of individual patient data. *The Lancet* 2010; 375: 1267-77.



**Uzm. Dr. Mehtap PEHLİVANLAR KÜÇÜK**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon

# Yüksek Akımlı Oksijen Tedavisi (YANK)

16

## YANK TEDAVİSİ VE ETKİ MEKANİZMASI

Yüksek akımlı nazal kanül (YANK) ile oksijen tedavisi hipoksemik solunum yetmezliği için giderek daha popüler bir tedavi haline gelmiştir. Geleneksel düşük akımlı cihazlar (nazal kanül veya basit yüz maskesi gibi) dakikada maksimum 15 L akım hızı ile %100 FiO<sub>2</sub> sağlar. Sessiz nefes alma sırasında bile, inspiratuar akış hızları yaklaşık 30 L/dakikadır. Bu nedenle %21 FiO<sub>2</sub> içeren oda havası, inspiratuar talebi karşılamak için sürüklenir ve bu da inspiratuar akışın toplam FiO<sub>2</sub>'sini seyreltir. Solunum sıkıntısı sırasında, akış hızları 100 L/dakikaya kadar artar bu da iletilen FiO<sub>2</sub>'yi daha da azaltır ve daha büyük hacimlerde oda havasının sürüklenmesine neden olur. YANK, nazal kanül aracılığıyla dakikada 60 L'ye kadar ısıtılmış, nemlendirilmiş gaz sağlayarak düşük ve orta akımlı cihazların akış sınırlamalarının üstesinden gelir. Devreye bağlı bir oksijen karıştırıcı, akıştan bağımsız olarak %21 ile %100 arasında FiO<sub>2</sub>'nin hassas titrasyonunu sağlar. Alveollere stabil bir FiO<sub>2</sub>

iletimini sağlamak için, cihaz akışı, oda havası girişini en aza indirmek için hastanın inspiratuar akışını karşılamalı veya aşmalıdır. Dakikada 40 L'ye ayarlanan YANK akış hızları, dakikada 12 L'lik yüz maskesi ile verilen oksijene kıyasla solunum işini ve metabolik solunum ihtiyacını önemli ölçüde azaltır.

YANK aynı zamanda anatomik ölü boşluğu azaltarak akıma dayalı bir CO<sub>2</sub> klirensi sağlar böylece solunum iş yükünü ve solunum sayısını azaltır. Yeterince yüksek akış elde etmek, CO<sub>2</sub> washout etkisini en üst düzeye çıkarmak için çok önemlidir. Dakikada 15 L'den 45 L'ye artan akışlar, anatomik ölü boşluktaki azalmayı üç katına çıkarır (20'den 60 mL'ye). Bu nedenle entübasyonu önlemek amacıyla istenen SpO<sub>2</sub>'yi elde etmek için FiO<sub>2</sub>'yi titre ederken, solunum işini azaltmak için, hasta tarafından tolere edilen en yüksek akış hızı hedeflenir.

Farenks içerisindeki yüksek akış ekspiratuar akışa karşıdır ve böylece sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) etkisi oluşturur. Ağız kapalıyken, akıştaki her 10 L/dakika artışın yaklaşık 1 cm H<sub>2</sub>O'luk bir expiryum sonu pozitif basınç (PEEP) ürettiği varsayılır. Bununla birlikte, bu PEEP etkisinin çoğu, ağız açılırsa kaybolabilir. Üst solunum yolundan sağlanan yüksek akış aynı zamanda inspiratuar direnci de azaltır ve bunun solunum işini azalttığı düşünülmektedir.



YANK ayrıca gaz transferini iyileştirir ve akciğer hacimlerini artırır. YANK'ın fizyolojik etkileri alttaki tabloda verilmiştir (Tablo 1) (1,2).

### YANK Cihazı

YANK cihazları oldukça basit bir ayar ekranı içeren üç ayrı parametrenin ayarlanabildiği bir sistem ile çalışır (akım, ısı,  $FiO_2$ ). Genellikle akım hızı (maksimum 60 L/dakika), ısı ( $37^\circ C$ , %100 HR, 44 mg  $H_2O/L$ ) ve hastaya verilecek olan  $FiO_2$  ayarı yapılır. Hataya stabil yüksek akım hızlarında ve yüksek fraksiyone oksijen uygulanabilirken verilen hava/oksijen karışımını ısıtıp nemlendirebilen bu sistem aynı zamanda bir CPAP etkisi de oluşturmaktadır. Cihaz Şekil 1'de belirtilen ana kısımlardan oluşur. Bunlardan debimetrelili hava-oksijen karıştırıcısı cihazın en etkin kısmıdır. Doğrudan duvardaki oksijen ve oda havası mekanik bir hava-oksijen karıştırıcısı ile birleştirilir ve bir akış ölçer ile  $FiO_2$ 'nin ve de gaz akışının istikrarlı bir şekilde hastaya iletilmesi sağlanır. Genel olarak, hava-oksijen karıştırıcıları, solunan tıbbi gaz miktarına göre oksijen konsantrasyonunu titre eder. Bu hava karışımı ısıtıcı bir devre ile hastaya iletilir ve bir nazal kanül aracılığı ile uygulanır. Son çalışmalar YANK sisteminin konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında daha konforlu olduğunu ve daha iyi oksijenasyon sağladığını göstermektedir (3).

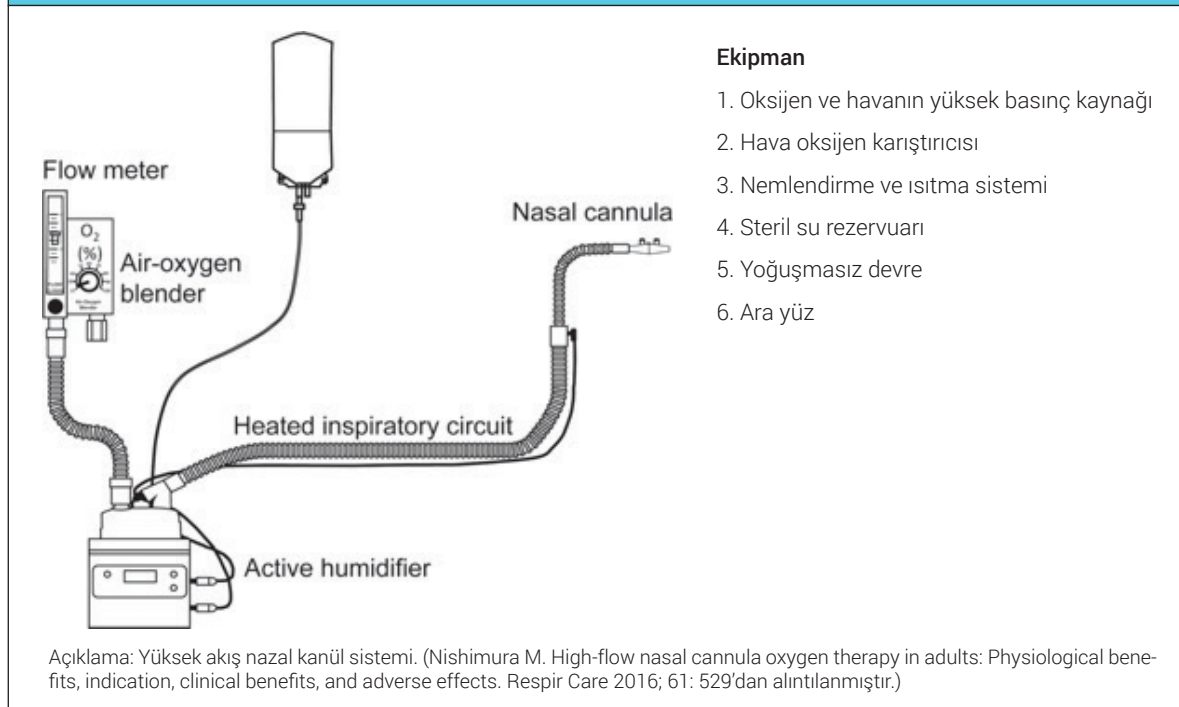
**Tablo 1. Yüksek akışlı nazal kanülün geleneksel düşük akışlı oksijenasyona kıyasla fizyolojik faydaları.**

Oksijenasyonda düzelme
Üst hava yolunun yıkanması nedeniyle azalmış anatomik ölü boşluk
Azalan metabolik solunum gücü/azalan karbondioksit oluşumu
Pozitif nazofaringeal ve trakeal hava yolu basıncının oluşturulması
İyileşmiş solunum iş yükü
Solunan gazın ısıtılıp nemlendirilmesi
Daha iyi sekresyon temizliği
Daha iyi konfor
Azaltılmış oda havası sürüklenmesi

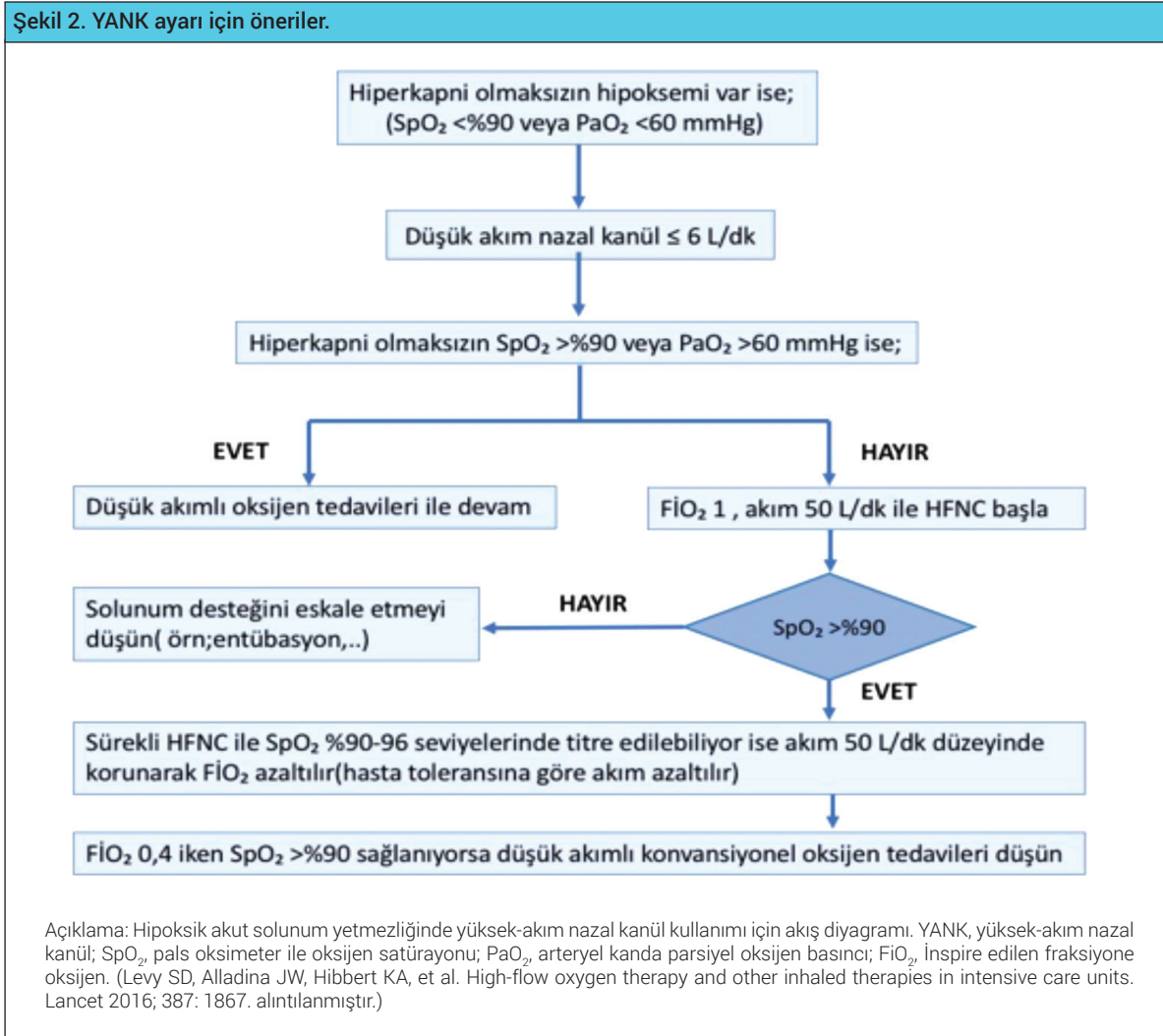
### YANK Ayarları

YANK ciddi solunum yetmezliği hastasında kullanıldığında 50-60 L/dakika akış hızları ile başlanmalıdır.  $SpO_2$  %90 üzeri olması şartıyla bu akış korunur ve önce  $FiO_2$  azaltılır.  $FiO_2$  akış hızından daha önce azaltılmalıdır.  $FiO_2 \leq 0.4$ 'e ulaşırsa, geleneksel oksijen tedavisine geçiş düşünülmelidir. Bazı hastalar 60 L/dakikalık bir akıştan rahatsız olabilir, hasta toleransını arttırmak için daha düşük bir akım hızı uygun olabilir. Şekil 2'de önerilen bir tedavi algoritması sunulmuştur. YANK başlatıldığında, hastayı yakından izlemek önemlidir.  $SpO_2$ , 60 L/dakika ve  $FiO_2 = 1$  olduğu halde halen korunamazsa,

**Şekil 1. Sistematik önerilmiş tanı algoritması.**



Şekil 2. YANK ayarı için öneriler.



tedavide eskalasyon düşünülmelidir. YANK'ın başarısız kullanımı, gecikmiş entübasyona ve solunum yetmezliği olan hastalarda daha kötü klinik sonuçlara neden olabilir (4).

### YANK Kullanım Alanları

**1. Akut hipoksemik solunum yetmezliği:** Hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalarda konvansiyonel oksijen tedavisi ile karşılaştırıldığında YANK kullanılması önerilmektedir (güçlü öneri, orta kesinlik kanıtı).

Hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalar için, konvansiyonel oksijen tedavisi ile karşılaştırıldığında YANK'ın beklenen etkileri, entübasyon oranlarında azalma ve (orta düzeyde kesinlik) ve solunum desteğinin artmasıdır (orta düzeyde kesinlik). YANK, konfor ve nefes darlığı üzerinde küçük bir etkiye sahip olabilir, ancak mortalite ve hastanede kalış süresi üzerindeki etkisi çok daha azdır. YANK kullanımı entübasyonu geciktirebilir, ancak yine de çalışma tasarımlarının heterojenliği nedeni ile kesin sonuca varılmamaktadır. YANK

ile hipoksemide rahatlama sağlanan hastalarda entübasyonun geciktirilip geciktirilmediği tartışmalı bir konudur. Kılavuz önerileri entübasyonda gecikmelere neden olabileceği ancak bunun mortalite, yoğun bakım ve hastane yatış sürelerine etkisinin olmadığını ortaya koymaktadır. Yüksek YANK ayarları (akış ve/veya FiO<sub>2</sub>) gerektiren akut hipoksemik solunum yetmezliği olan hastalar hızlı dekompanse olabileceklerinden invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından yakından izlenmelidirler. Gelecekteki araştırmalar belirli hasta popülasyonlarına odaklanarak hangi hastaların YANK tedavisinden daha çok fayda göreceğini ortaya koymalıdır. Konjestif kalp yetmezliği, KOAH, septik şok, orta ila şiddetli hipoksemili olanlar (PF oranı < 200 mmHg) bu hasta gruplarından bir kaçı olarak sayılabilir.

**2. Ekstübasyon sonrası solunum yetmezliği:** Yirmidört saatten fazla entübe kalan ve ekstübasyon başarısızlığı için herhangi bir yüksek ris-

ki olan hastalar için ekstübasyonu takiben konvansiyonel oksijen yerine YANK önerilmektedir (şartlı öneri, orta düzeyde kesinlik kanıtı).

**3. Peri-entübasyon:** Peri-entübasyon döneminde YANK kullanımına ilişkin herhangi bir tavsiyede bulunmuyoruz. Halihazırda YANK almakta olan hastalar için entübasyon sırasında YANK'a devam edilmesi önerilmektedir (şartlı öneri, orta düzeyde kesinlik).

**4. Post-operative:** Kardiyak veya toraks cerrahisi geçiren yüksek riskli ve/veya obez hastalarda, ameliyat sonrası erken dönemde solunum yetmezliğini önlemek için konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında YANK kullanılması önerilmektedir (şartlı öneri, orta düzeyde kesinlik kanıtı). Diğer postoperatif hastalarda solunum yetmezliğini önlemek için profilaktik YANK kullanımına karşı öneri sunulmaktadır (şartlı öneri, çok düşük kesinlik kanıtı) (5).

YANK tedavisi klavuzlarda tartışılan bu ana endikasyonlar dışında çok sayıda farklı hasta grubundaki solunum yetmezliği tablolarında da denenmiştir. Akut pulmoner ödem tedavisinde diğer noninvaziv yöntemlere alternatif olarak, hipoksemik hastaların entübasyonu öncesi pre-oksijenasyonda, hiperkapnik hastalarda ilk seçenek olmamasına rağmen noninvazivi tolere edemeyen hastalarda kurtarıcı olarak, bronkoskopi sırasında daha yüksek oksijenasyon sağlanabilmesi için, hafif-orta ARDS hastalarında, entübe edilmemesi talimatı verilmiş hastalarda palyatif destek amaçlı bunlardan bazılarıdır. Uygulama önerileri ve literatür verileri olsa da bu alanlar henüz netlik kazanmamıştır(1).

YANK tedavisi sırasında progresif solunum yetmezliği belirtileri gösteren hastaları entübe etme kararı zorlu bir klinik ikilem olmaya devam etmektedir. Zamanında entübasyon kritik bir karardır çünkü YANK'taki hastalar için entübasyonu gereksiz yere 48 saatten fazla geciktirmek artmış mortalite ve uzamış mekanik ventilasyon ile ilişkili bulunmuştur. YANK'ki bir hasta için mekanik ventilasyon için ihtiyacını gösteren durumlardan önemlileri; kalıcı yüksek solunum hızları, devam eden hipoksemi, torakoabdominal asenkroni ve nonpulmoner organ yetmezliği gelişimidir.

Roca ve ark., YANK tedavisi altında mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastaları belirlemek için bir klinik indeks geliştirerek bu sorunu çözmeye çalışmışlardır.  $SpO_2/FiO_2$ 'nin solunum hızına oranı olarak tanımlanan solunum hızı-oksijenasyon (ROX) indeksini ortaya koymuşlardır. Oniki saatlik YANK tedavisinden sonra 4.88'den yüksek bir ROX indeksi hesaplanmışsa, hastanın mekanik ventilasyona ihtiyaç duyma ihtimalinin düşük olduğu ifade edilmiştir (pozitif prediktif değer, %89). Bu nedenle, ROX indeksinin 12 saatte hesaplanması, YANK tedavisine kimin güvenle devam edebileceğini belirlemede faydalı olabilir, ancak kimin için başarısız olacağını belirlemek için kullanılamaz. Ayrıca, pnömoni dışındaki nedenlerle solunum yetmezliği olan hastalarda ROX indeksinin uygulanıp uygulanamayacağı açık değildir ve 12 saatten önceki sonuçları tahmin etmek için kullanılamaz (1).

Sonuç olarak yüksek akışlı nazal kanül tedavisi son yıllarda özellikle akut hipoksemik solunum yetmezliğinde önde gelen tedavi seçeneği olarak yerini almaktadır. Kullanımı konusundaki tecrübeler giderek artmış ve farklı hastalık gruplarında deneyimler oluşmaya başlamıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Drake, M. G. High-flow nasal cannula oxygen in adults: An evidence-based assessment. *Annals of the American Thoracic Society*, 2018, 15.2: 145-55.
2. Hernández, G., Roca, O., Colinas, L. High-flow nasal cannula support therapy: New insights and improving performance. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 2017: 237-53.
3. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy devices. *Respiratory Care* 2019; 64.6: 735-42.
4. Hess D. Noninvasive Respiratory Support. In: Parsons PE, Wiener-Kronish JP, Berra L, Stapleton RD (eds). *Critical Care Secrets*. 6th ed. Elsevier Health Sciences, 2018: 58-64.
5. Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: A clinical practice guideline. *Intensive Care Medicine* 2020; 46.12: 2226-37.



**Prof. Dr. Bünyamin SERTOĞULLARINDAN**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir



**Dr. Fatoş POLAT**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

# İdiopatik Pulmoner Hemosiderozis

20

## GİRİŞ

İdiopatik pulmoner hemosiderozis (İPH), çoğunlukla çocuklarda görülen nedeni bilinmeyen tekrarlayan diffuz alveolar hemoraji ataklarıyla karakterize nadir bir hastalıktır. Tekrarlayan kanama atakları zamanla alveolar makrofajlarda hemosiderin şeklinde demir birikimi, akciğer fibrozisi ve derin anemiye yol açar (1). İPH bir dışlama tanısıdır ve bilinen alveolar hemoraji nedenlerinin elenmesini gerektirir. Hastalığın nadirliği ve değişken klinik seyri tanısını güçleştirmektedir.

## ETYOLOJİ

Pulmoner Hemosiderozis etiyolojisine yönelik alerjik, çevresel, otoimmün ve genetik nedenler gibi çok sayıda farklı hipotezler öne sürülmüştür. Alerjik hipotez inek sütü ve İPH arasında bildirilen sıkı ilişkiden ortaya çıkmıştır (Heiner sendromu). İnfant çocuklarda toxijenik bir fungus olan *Stachybotris chartarum* maruziyeti ile İPH ilişkisi çevresel teoriye yol açmıştır. Kardeş olgularda gözlenen İPH genetik faktörün rolü olabileceğini düşündürmüştür. Fakat İPH'in immüno-globulin gammopatiler, otoimmün hemolitik anemi, tirotoksikoz, çölyak hastalığı, romatoid artrit ve glomerulonefrit gibi birçok otoimmün hastalık ile sık birlikteliği otoimmün teoriyi güçlü bir şekilde düşündürmektedir. Uzun süreli gözlemsel çalışmalarda İPH sonrası iyileşen dört

çocuktan birinin ileride otoimmün hastalığa yakalandığı ifade edilmiştir (2). İmmünesüpresif ajanların İPH tedavisinde pozitif etkisi immüno-lojik teoriyi daha fazla desteklemektedir. İPH ile çölyak hastalığı birlikteliği Lane Hamilton Sendromu olarak tanımlanmaktadır. İPH hastalarının %28'inde Anti-gliadin antikor, anti-endomisyum ve anti-transglutaminaz antikorları gibi çölyak hastalığına ait antikorlar bulunmaktadır. Glütensiz diyetin sadece çölyak hastalığında değil, ayrıca İPH semptomlarında da dramatik iyileşme sağladığı görülmüştür. Fransız RespiRare kohort verileri, İPH hastalarının %68'inde anti düz kas antikorları (%50) ve anti nükleer antikor (%45) gibi otoantikorların bulunduğunu bildirecek, İPH'nin otoimmün kaynaklı olduğunu daha fazla desteklemektedir. Daha önceden İPH olarak bildirilen hastaların birçoğunun başka hastalıklarla ilişkili diffüz alveolar hemoraji hastası oldukları anlaşılmıştır (3).

## EPİDEMIYOLOJİ

İPH hastalığının nadir görülmesinden dolayı gerçek insidansı ve prevalansı bilinmemektedir. Hastalık daha çok çocuklarda görülür ve pediatrik popülasyonda yıllık insidansı yaklaşık milyonda 0.24-1.23 olarak bulunmuştur. Hastaların çoğu ilk 10 yaşta tanı alırlar (4). Çocuk hastalarda cinsiyet farkı bulunmazken, yetişkin erkeklerde hastalık daha fazla görülmektedir. İPH hastalarının yaklaşık %20'si yetişkindir ve bu hastalarda bilinmeyen oranda hastalık başlangıcının çocukluk döneminde tanısı konamamış İPH hastalığı olduğu düşünülmektedir.

## PATOFİZYOLOJİ

Monosit makrofaj sistemi serbest demirin işlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır, fakat alveolar makrofajların eritrosit yıkımı ve hemoglobin demirinin yeniden işlenmesinde etkinliği düşüktür. Bu durum alveolar makrofajlarda intraselüler ferritin artışına ve hemosiderin komplekslerinin oluşmasına neden olur. Demirin bu formu vücut tarafından kullanılamaz ve demir eksikliğine yol açar. Ayrıca, serbest demir alveollerde serbest radikaller, oksidatif stres oluşturur ve pulmoner fibrozise yol açar.

Pulmoner hemosiderozis hastalık özelliklerine bağlı olarak üç gruba kategorize edilmiştir.

1. Dolaşan anti-glomeruler bazal membran (Anti-GBM) antikorları ile ilişkilidir. Anti-GBM hastalığı immünglobulin ve komplemanın

başlıca böbrek ve akciğer bazal membranlarında birikiminin görüldüğü GoodPasture Sendromunda olduğu gibi kapiller sistemi etkileyen küçük damar vaskülitisi ile giden bir hastalıktır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda glomerüler kresent formasyonu ile giden hızlı progressif glomerulonefrit gelişmektedir. Hastalık tanısında böbrek biyopsisi kullanılmakta, akciğer biyopsisi anti-GBM hastalığı tanısında kullanılmamaktadır (5).

2. İmmün kompleks hastalığı ile ilişkili olarak tanımlanmaktadır. İmmün kompleks ilişkili akciğer hasarının tekrarlayan atakları sonunda pulmoner fibrozise yol açar. Nadir olarak eşlik eden durumlar SLE, Henoch-Schonlein Purpurası, Wegener granülomatozu ve mikst bağ doku hastalıklarıdır (6). İnek sütü alerjisi ile ilişkili Pulmoner hemorajide de immün mekanizmalar gösterilmiştir.
3. Son grup pulmoner hemosiderozis; bilinen immüno-lojik ilişkisi bulunmayan, idiyopatik pulmoner hemosiderozis olarak bilinen pulmoner hemoraji olarak tanımlanmaktadır. Bu sebeple İPH tanısı düşünmek için diğer nedenleri dışlamak gerekir.

## HİSTOPATOLOJİ

Histopatolojik bulgular hastalığın evresine göre değişmektedir. Erken dönemde interstisyel ve intraalveolar hemoraji hakimdir, serbest hemosiderin ve hemosiderin yüklü makrofajlar alveolar boşluk ve interstisyumda bulunmaktadır. Hastalık ilerledikçe interstisyel fibrosis ortaya çıkar. İPH için temel özellik histolojik ve immünohistokimyasal olarak kapillerit bulgusunun olmaması, alveolar septalarda nötrofil ve çekirdekr artıklarının izlenmemesi ve immünfloresans incelemede immün-kompleks bulunmamasıdır. İlerlemiş olgularda hemosiderine bağlı kahverengi görünüm izlenir.

## ÖYKÜ VE FİZİK MUAYENE

İPH klinik seyri; akut başlangıçlı hemoptizi ve dispne-den kronik öksürük ve dispneye, tekrarlayan hemoptizi ile seyreden halsizlik, anemi ve yavaş ilerleyen dispneye kadar değişmektedir. Bazı vakalarda asemptomatik anemi tek bulgu olabilmektedir. Yetişkinlerde solunum problemleri daha belirgin iken çocuklarda daha çok büyüme geriliği ve anemi belirgindir.

İPH'in iki fazı vardır, birincisi akut fazdır ve intraalveolar kanama ataklarının eşlik ettiği öksürük, dispne, hemoptizi, ve potansiyel solunum yetmezliğine karşılık gelir. İkinci faz, kronik fazdır ve önceki semptomların tedavi ile veya tedavisiz yavaş düzelmesi ile karakterizedir.

Akut faz ile gelen hastalar solunum yetmezliği, öksü-

rük, hemoptizi ile kötüleşen anemiye içeren ancak bunlarla sınırlı kalmayan geniş çapta bulgu ve semptomlar göstermektedir. Ancak birçok hastada fizik muayene normaldir. Massif pulmoner hemorajiye bağlı hızlı gelişen asfiksi bildirilmiştir. Genellikle kronik dönem hastalarda solukluk, aşırı zayıflama, hepatosplenomegali, büyüme geriliği görülebilir veya muayene bulguları tamamen normal olabilir. Fibrozis gelişen hastalarda bilateral ral ve çomak parmak görülmektedir.

### DEĞERLENDİRME-ARAŞTIRMA

Hastalığa yönelik spesifik bir test yoktur. Bu nedenle tanı: BAL incelemesinde hemosiderin yüklü makrofajlar, uyumlu klinik bulguları, radyolojisi, laboratuvar sonuçları olan olgularda diğer nedenlerin ekarte edilmesine dayanmaktadır. İPH hastalarının tam kan sayımında, değişik derecelerde anemi görülmektedir. Diffüzalveolar hemoraji sonucu hemosiderine bağlı demirin akciğerlerde birikmesiyle sideropenik (transferrin saturasyonu < %40) ve mikrositik anemi (MCV < 80 fL) oluşur. Plazma ferritin seviyesi yüksek veya normal olabilir, fakat vücuttaki demir depolarını yansıtmamaktadır. Pıhtılaşma bozuklukları için platelet düzeyi, INR, PT aPTT bakılır. Pulmoner renal sendromlara yönelik olarak Hematüri, proteinüri üroanaliz gereklidir. Otoimmün hastalıklar varlığı için Anti-GBM, ANCA, ANA ve anti ds-DNA Anti-fosfolipid antikörleri, RF, kriyoglobulinler bakılmalıdır. Klinik bulgular şüphe uyandıırıyorsa enfeksiyon varlığı dışlanmalıdır. Klinik şüphe oluşursa çölyak hastalığı için tetkikler yapılmalıdır.

Hemotoksilen eozin ve Prusya mavisi ile balgam incelemesi eritrosit ve hemosiderin yüklü makrofajları göstermekte ve intraalveolar kanamanın varlığını ifade etmektedir. Balgam çıkaramayan hastalarda indükte balgam kanamayı tetikleyebileceği için yapılmamalıdır. Genellikle bronkoskopik bronkoalveolar lavaj alınması gerekmektedir. Bronkoalveolar lavaj, balgam testinden daha yüksek tanı değeri taşımaktadır. BAL, hemosiderin ile dolu makrofajları, intakt eritrositleri ve nadiren nötrofilleri göstermektedir.

Solunum fonksiyon testleri değişen derecelerde restriktif patern göstermektedir. Akut faz süresince DLCO yükselebilir. Ancak idiyopatik pulmoner hemosiderozis kronik periyodu süresince daha çok normal veya düşük olmaktadır.

Radyolojik incelemelerde İPH akut fazında alınan akciğer grafilerlerinde tipik olarak parankimal opasiteler ve/veya hiler, perihiler, ve alt lobu tutan konsolidasyonlar izlenmektedir. Akciğer apeksleri ve kostofrenik sinüsler genellikle korunmuştur, ancak daha sonraları daha yaygın tutulumlar bildirilmiştir. İlk gelişten itibaren

birkaç gün içinde opasiteler ve konsolidasyon alanları azalarak temizlenmektedir, bu arada retiküler opasiteler görünür hale gelmektedir (7). HRCT'de buzlu cam ve konsolidasyon alanları alveolar hemorajiyi yansıtan en sık görülen bulgulardır. Konsolidasyon kan ile dolu alveolü temsil etmektedir. Bu bulgular genelde hiler, perihiler ve alt loblarda dağılım göstermekle birlikte diffüz paternde tutulum da bildirilmiştir. İnterstitiyel alanda hemosiderin yüklü makrofajların birikimi interlobuler septal kalınlaşmaya neden olmaktadır. Bu bulgulara buzlu cam bulgusu da eklenince crazy paving paterni ortaya çıkmaktadır.

Tekrarlayan pulmoner hemoraji atakları geçiren hastalarda pulmoner fibrozis ve bal peteği ile karakterize son dönem akciğer hastalığı gelişebilir. HRCT interstitiyumda kalınlaşmayı, interlobuler çizgilenmeleri ve eşlik edebilecek traksiyon bronşiektazisi ve broşiolektazisi gibi bulguları daha net gösterir. Progresif massif fibrozis, silikozis ve diğer pnömokonyozlarda görülebilen bir komplikasyondur nadiren İPH hastalarında da gelişebilir; İPH hastalarında üst ve orta zonlarda kitle benzeri konsolidasyon, yapısal distorsiyon ve demir birikimine bağlı yüksek dansiteli alanlar şeklinde görülebilir.

İPH MR görüntüleme bulguları, genç bir çocuk hastada tanımlanmıştır. Bu hastada etkilenen alanlar T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyalli ve T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyalli olarak görülmektedir. Karaciğer ve kemik iliği gibi vücutta diğer yerlerde hemosiderozis birikimi olan hastalarda T2 ağırlıklı görüntülerde ferrik demirin oluşturduğu paramanyetik etki nedeniyle düşük sinyal görülmektedir.

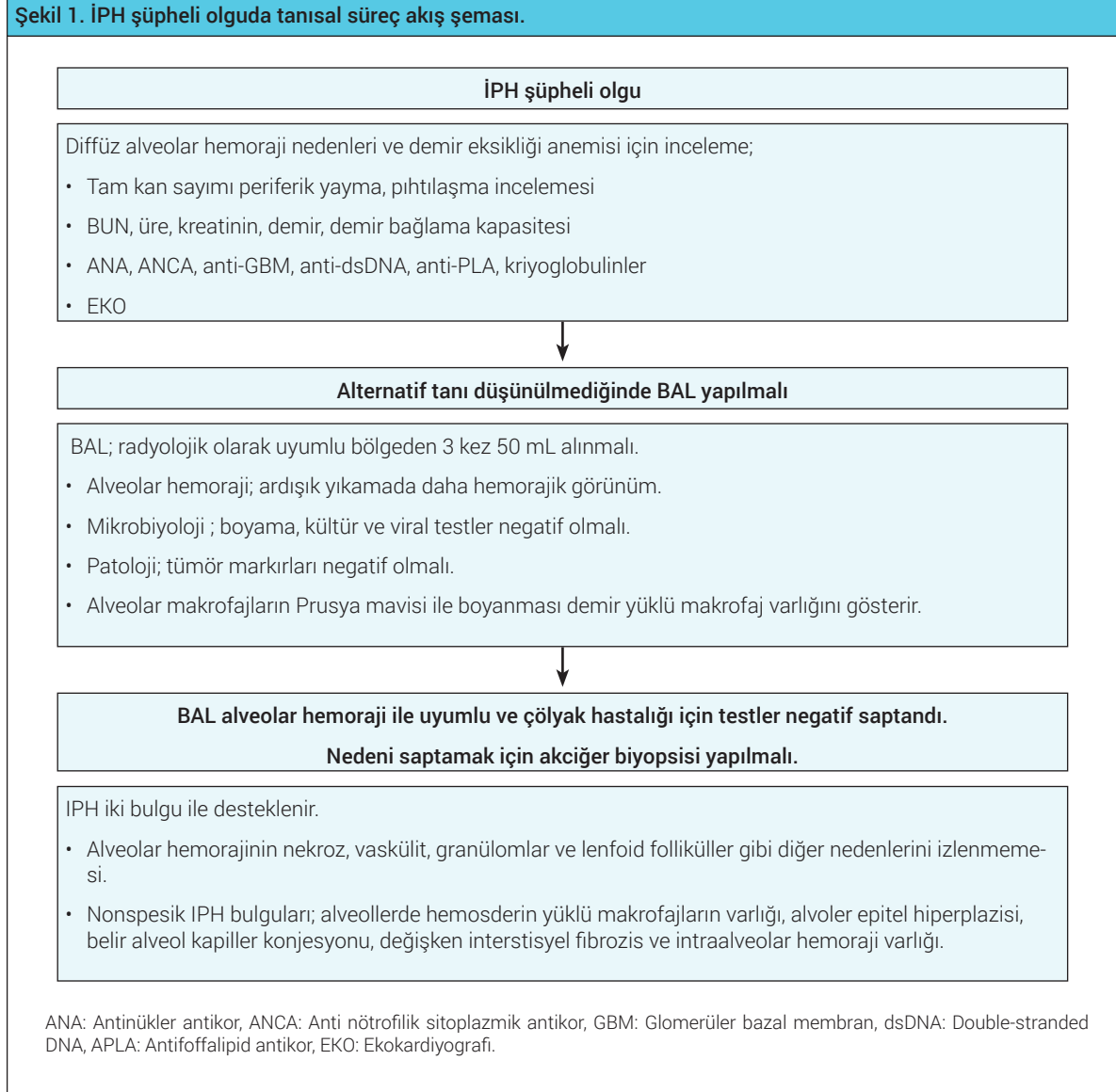
İPH şüpheli olguda tanısal süreç akış şeması Şekil 1'de gösterilmiştir.

### TEDAVİ VE YÖNETİM

Multidisipliner yaklaşım İPH hastalarının etkili bir şekilde tedavisine yardımcıdır. Göğüs hastalıkları, nefroloji, romatoloji, göğüs cerrahisi ve yoğun bakım uzmanlık dallarının işbirliği tavsiye edilmektedir.

Günümüzde İPH için kontrollü çalışmalara dayanan standart bir tedavi bulunmamaktadır, Öneriler çoğunlukla bildirilen vaka ve serilere dayanmaktadır. Sistemik steroid akut alveolar hemoraji tablosunda temel tedavidir, çölyak

Şekil 1. İPH şüpheli olguda tanısal süreç akış şeması.



hastalığı saptanan olgularda glutensiz diyet tekrarlayan atakları önleyebilir, çoğu vakada düşük doz oral steroid uzun dönem kontrolde etkilidir, az bir kısım olgu ek immünsüpresif ajan gerektirebilir.

Akut faz İPH hastaları için güncel tedavi 0.5-0.75 mg/kg /gün (60 mg/gün'e kadar ) prednison veya prednisolon'un kanama duruncaya ve radyolojik olarak yeni oluşan infiltratlar gerilemeye başlamasına kadar bir iki ay verilmesidir. Sonrasında haftalık 5 mg azaltılarak idame doz olan 10-15 mg düşülmüdüdür. Hipoksemi gelişen olgular oksijen desteğı sağlanmalıdır (8).

Akut İPH ve alveolar hemorajiye sekonder solunum yetmezliği gelişen hastalarda noninvaziv ve invaziventilasyon desteğı gerekebilir.

Bu hastalarda, immünsüpresif ilaçlar ve yüksek doz sistemik kortikosteroid tedavisini birlikte alınması önerilmektedir. Bu şekilde başvuran hastalarda başlangıç için 5 gün boyunca 500-2000 mg/gün intravenöz puls metilprednizolon ve siklofosfamid, hidroksiklorokin, ve azotioprin gibi immünsüpresif ajanlardan birinin birlikte alınması önerilmektedir. Çocuklarda puls steroid dozu 20 mg/kg/gün şeklinde ağırlığa göre uygulanır. Profilaktik olarak ortalama 10-15 mg/kg/gün prednison veya prednizolon verilmektedir. Genel olarak 18-24 aylık takipte atak görülmez ise steroid tedavisi kesilebilir. Son dönem akciğer hastalığı gelişen olgularda transplantasyon bir seçenek olabilir. Tedaviye yanıt izleminde hemoptizi sıklığı ve miktarı, demir eksikliği anemisinin gerilemesi, radyolojik anormalliklerin iyileşmesi, egzersiz ve istirahatte oksijen düzeyi, karbon monoksit difüzyon testi faydalı parametrelerdir.

### PROGNOZ

Prognoz kısıtlı verilerde oldukça değişkendir, bazı hastalar kendiliğinden düzelirken bazılarında ölümlerle sonuçlanmaktadır. Literatürde hastalık süresi birkaç gün içinde ölümden, akut ağır hastalığı takiben 20 yıl sonra gelişen kor pulmonalenin eşlik ettiği kronik hastalığa kadar değişmektedir. İPH hastalarında tanıdan sonra ortalama sağ kalım süresi 2.5 ile 5 yıldır. Ölümler akut şekilde masif hemorajiden veya ilerleyici pulmoner yetmezlikten ve sağ kalp yetmezliği nedeniyle görülür. Prognoz yetişkinlerde çocuklardan daha iyidir (9).

### KOMPLİKASYONLAR

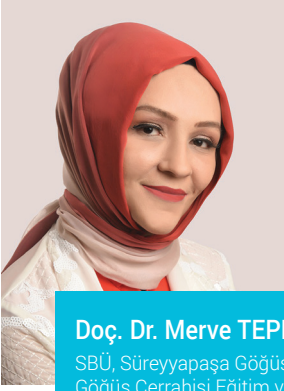
İPH komplikasyonları atakların sıklığı ve şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Demir eksikliği anemisi ve pulmoner fibrozis İPH'ye bağlı en sık gelişen iki komplikasyondur. Akut dönemde basit nefes darlığından, hava yolunun massif kanama nedeniyle tıkanmasına bağlı ölümlerle sonuçlanan boğulma ve şok tablosuna kadar değişmektedir. İlerleyici pulmoner yetmezlik/ağır respiratuar distress ve sağ kalp yetmezliği kronik komplikasyonları oluşturmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Ioachimescu OC, Sieber S, Kotch A. Idiopathic pulmonary haemosiderosis revisited. *Eur Respir J* 2004; 24: 162-70.
2. Casian A, Jayne D. Current modalities in the diagnosis of pulmonary vasculitis. *Expert Opin Med Diagn* 2012; 6: 499-516.
3. LaFreniere K, Gupta V. Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis. 2021 Feb 6. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 32644388.*
4. Kjellman B, Elinder G, Garwicz S, et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis in Swedish children. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 584e8.
5. McAadoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12: 1162-72.
6. Erkoçoğlu M, Civelek E, Kocabaş CN. Unusual presentation: Concurrent IgA deficiency and idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: E34-E36.
7. Primack SL, Miller RR, Muller NL. Diffuse pulmonary haemorrhage: Clinical, pathologic, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164: 295e300.
8. Chen CH, Yang HB, Chiang SR, Wang PC. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: Favorable response to corticosteroids. *J Chin Med Assoc* 2008; 71: 421-4. [PubMed] [Reference list].
9. Ali AM, Milman N, Clausen PP, et al. Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Favourable effect of corticosteroids in two women aged 16 and 55 years. *Eur Respir Topic.* 1998; 4: 53.



# COVID 19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar İle İlgili Hipersensitivite Reaksiyonları



**Doç. Dr. Merve TEPETAM**

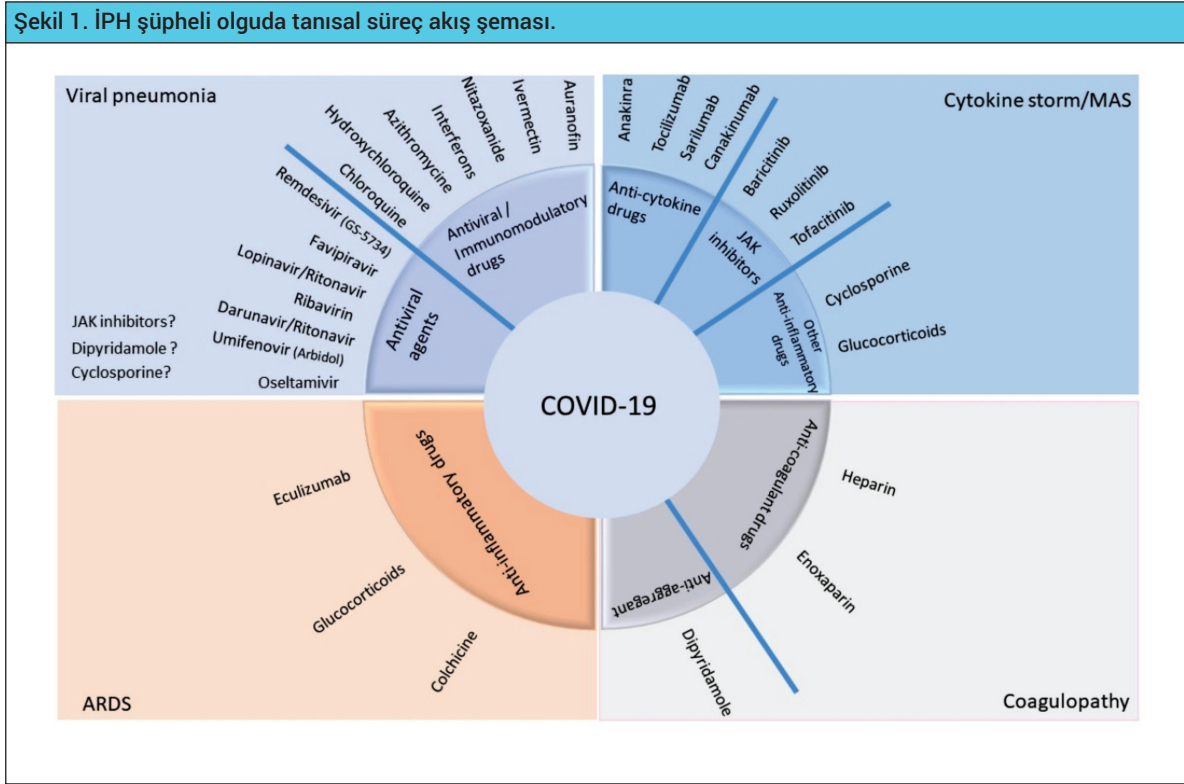
SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İmmünoloji ve Alerji Kliniği, İstanbul

**K**oronavirüs (COVID-19), insan koronavirüsünün yeni bir üyesi olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV-2) neden olduğu bir solunum yolu enfeksiyonudur. Asemptomatik vakalardan hafif, komplikasyonsuz hastalığı olan hastalar ve çoğunlukla pnömoninin eşlik ettiği ciddi vakalara kadar geniş bir klinik tablo yelpazesine sahiptir. Deri tutulumuna ait bulguların da hastalık sürecinde gözlenebildiğine dair raporların yayınlanması, çoğunlukla kutanöz semptomlarla karakterize olan ilaç hipersensitivite reaksiyonlarının da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği vurgulanmaya başlanmıştır. COVID 19 ile ilişkili cilt tutulumunda beş klinik model tanımladı: Akral bölgelerde veziküller veya püstüllerle ilişkili eritem-ödemli alanlar (pseudo-chilblain lezyonları), makülopapüler döküntüler, ürtiker, diğer veziküler lezyonlar (monomorfik dissemine ve

ziküler lezyonlar ve akral veziküler-püstöz lezyonlar) ve livedo veya nekroz olarak sayılabilir. Kutanöz bulguların, virüslü veya kullanılan ilaçlara karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarıyla ilişkili olup olmadığının ayırt edilmesi güç olabilir. Ancak bazı özellikler COVID-19 kutanöz lezyonlarını, ilaçla ilişkili lezyonlardan ayırmaya yardımcı olabilir. SARS-CoV-2'de ürtikeryal lezyonlar ve makülopapüler döküntüler genellikle sistemik semptomlarla aynı zamanda ortaya çıkarken ilaç hipersensitivite reaksiyonlarının (DHR) tedaviye başlandıktan saatler veya günler sonra ortaya çıkması muhtemeldir.

COVID-19 için kullanılan ilaçların hiçbirinin gerçekten etkili olduğu henüz kanıtlanmamıştır; ayrıca, belirli bir antiviral ilaç sağlık yetkilileri tarafından onaylanmamıştır. Hasta yönetimi destekleyici tedaviyle klinik semptomları azaltmaya yönelik yaklaşımdan ibarettir. İlaçlar farklı aşamalarda potansiyel rollerine göre dört ana başlıkta ele alınabilir (Şekil 1).

Şekil 1. İPH şüpheli olguda tanısıl süreç akış şeması.



1. Antiviral ilaçlar; viral pnömonide.
2. Antiviral ve/veya immünmodülatör ilaçlar; viral pnömonide.
3. Anti-sitokin ve antiinflamatuvar ilaçlar; makrofaj aktivasyon sendromu sırasında (MAS), sitokin fırtınasında ve ARDS'de.
4. Antikoagülan ve Anti-agregan ilaçlar, koagulopatide.

Bu derlemede kullanılmakta olan bu ilaçlarla ilgili hipersensitivite reaksiyon tipleri, değerlendirilmesi ve yönetimi ele alınacaktır.

## 1. VİRAL PNÖMONİ İÇİN KULLANILAN ANTİVİRAL İLAÇLAR

### Favipiravir

Favipiravir (T-705) bir antiviral trifosfattır. RNA polimerazı inhibe ederek viral replikasyonu bloke eder. Japonya'da pandemik grip virüsü enfeksiyonları ve ayrıca Ebola ve Lasssa virüsü ile enfekte olmuş hastaları tedavi etmek için kullanılmıştır. Bu ilaçla bildiğimiz kadarıyla hipersensitivite reaksiyonu gelişen hasta rapor edilmese de tarafımıza az sayıda da olsa hafif ürtikeryal cilt reaksiyonları gelişen hastalar yönlendirilmiş olup, düzenlediğimiz desensitizasyon protokolleriyle hasta yönetimleri başarıyla tamamlanmıştır.

### Osetamivir

Osetamivir bir nöraminidaz inhibitörüdür. 2010 influenza H1N1 salgını sırasında başarıyla kullanılmıştır. SARS-CoV-2 pandemisinin başında osetamivir birçok hastada kullanılmış, Ancak son klinik çalışmalarda anlamlı bir etkinliği gösterilememiştir. Bildirilen hipersensitivite reaksiyonlarına baktığımızda iki olguda Stevens-Johnson sendromu (SJS)/Toksik epidermal nekroliz (TEN), bir olguda da osetamivire bağlı anafilaksi tesbit edilmiş ve alerji deri testi ile doğrulanmıştır.

### Remdesivir

Remdesivir (GS-5734) viral RNA polimerazlarını inhibe eden bir nükleotid analogu olan bir ön ilaçtır. Ebola hastalığını ve diğer RNA virüslerini tedavi etmek için geliştirilmiştir. In vitro aktivitesi güçlü olmakla birlikte FDA acil kullanımlar için, Avrupa Komisyonu ise oksijen desteği gerektiren pnömoni durumlarında koşullu pazarlama iznini vermiştir. Remdesivir hakkında çok az bilgi olmasına rağmen kutanöz belirtiler çok sık değildir. Ebola hastalığı için remdesivir ile tedavi edilen hastaları içeren randomize kontrollü bir çalışmada kutanöz deri reaksiyonlarının %1.7 olduğu gösterilmiştir. Elliüç hastayı

içeren kohort çalışmada ise %7.5 hastada kutanöz raş geliştiği bildirilmiştir. Ne yazık ki döküntünün morfolojisi, dağılımı, remdesivir verildikten sonra reaksiyon gelişene kadar geçen süre gibi klinisyeni COVID 19'un cilt tutulumunu, ilaç hipersensitivite reaksiyonundan ayırma yönlendiricek bilgi sağlanamadı. Yakın zamanda yapılan çok merkezli bir çalışmada ise remdesivir tedavisi alan 61 COVID 19 hastasından yalnızca birinde (%1.6) makulopapuler erupsiyon (MPE) görüldüğü bildirilmiş ve tedavi erken kesilmiştir.

### Ribavirin

Sistemik ribavirin, RNA polimerazı inhibe eden bir guanin analogu olup, çoğunlukla interferon ile kombine edilerek Hepatit C ve COVID 19 enfeksiyonunda kullanılmıştır. Her iki ilaç da kutanöz hipersensitivite reaksiyonu ile ilişkilidir. Ribavirin tek başına dermatit, alopesi ve fotoalerjik ekzematöz reaksiyonlar neden olur ve DHR riski kombinasyon tedaviyle artar.

Bir meta-analizde, hafif ila orta dereceli deri reaksiyonlarının, %13.3, lokalize deri reaksiyonlarının %2.6, jeneralize reaksiyonlar kaşıntı, cilt kserozu ve ekzematöz değişikliklerin %10.3, alopesinin %4.1'de ve liken planusun alevlenmesinin %1'den daha az olduğu gösterilmiştir.

### Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

Lopinavir/ritonavir, HIV enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanmış oral bir ajandır. Bu kombinasyonun SARS-CoV-1 gibi enfeksiyonlar diğer koronavirüs tedavisinde rol oynayacağı düşünülmüştür. HIV araştırmalarına göre yetişkin hastaların %5'inde ve çocukların %12'sinde ciltte döküntü olabilir. Bu makulopapüler kaşıntılı döküntülü lezyonlar genellikle tedavinin başlamasından kısa bir süre sonra başlar ve iyi tolere edilir. Yüzdoksandokuz şiddetli COVID-19 ile enfekte hastadan oluşan yeni bir kohortta LPV/r kombinasyonu alan, sadece iki (%1) hastada kendi kendini sınırlayan cilt döküntüleri bildirilmiştir. Çin'den 217 hastayı değerlendiren yakın tarihli bir çalışmada ise DHR'ların çoğu LPV/r ve umifenovir (sırasıyla; %63.8 ve %18.1 ) ile ilişkilendirilmiştir ve herhangi bir ilaç alerjisi öyküsünün bulunması bu hastalarda (%8.5), DHR'si olmayanlara (%2.2; p< 0.044) göre daha yüksek bulunmuştur.

## 2. VİRAL PNÖMONİ İÇİN KULLANILAN ANTİVİRAL VE/VEYA İMMÜNMODÜLATÖR İLAÇLAR

### Azitromisin

Azitromisin makrolidlerin alt grubu olan bir azaliddir. Ribozomun 50s alt birimine bağlanarak RNA'ya bağımlı bakteri proteinlerinin sentezini inhibe eder. Son yıllarda makrolitlerin rinovirüs, influenza, Zika ve Ebola virüsleri üzerine antiviral etkileri olduğu bildirilmiştir. Makrolidler genellikle iyi tolere edilir ve alerji seyrek (%0.4 ila %3) olarak gözlenir. Ancak bazı durumlarda ani aşırı duyarlılık (ürtiker, anjiyoödem ve anafilaksi) ve gecikmiş aşırı duyarlılık [fix ilaç erupsiyonları (FDE)] ve şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (eozinofili ve sistemik semptomlar ile ilişkili ilaç reaksiyonu [DRESS], SJS, akut generalize ekzantematöz püstülosis [AGEP]) gibi reaksiyonlar makrolitler ile tanımlanmıştır. Azitromisin uzun yarı ömrü aşırı duyarlılık reaksiyonlarının neden özellikle geciktiğini açıklamaktadır.

### Hidroksiklorokin/Klorokin

Hidroksiklorokin/klorokin, in vitro antiviral etkilere sahiptir. Virüs/hücre füzyonunu önleyerek SARS-Cov-2'ye karşı antiviral etki ve inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ederek immünomodülatör etki gösterir. Her iki tedavi de genellikle iyi tolere edilir, retinopati bilinen en iyi yan etkidir. Bununla birlikte, kutanöz advers olaylar hastaların %11.5'ine kadar görülebilmekte ve bazıları SARS-CoV-2'nin cilt belirtileri ile karıştırılabilmektedir. Özellikle makulopapüler döküntü veya ekzantematöz reaksiyonlar hastalığın başlamasından iki hafta sonra özellikle gövde ve uzuvlarda ortaya çıkma eğilimindedir, bazı durumlarda tedavinin durdurulması gerektiği anlamına gelir. Otoimmün hastalarda ve ayrıca COVID-19 ile infekte hastalarda psöriazis hastalığının alevlenmesi de ortaya çıkabilmektedir. Kutanöz hiperpigmentasyon antimalaryal ajanların uzun süreli kullanımları sonucu ortaya çıkan iyi bilinen bir cilt yan etkisidir. AGEP, DRESS, eritema multiforme, büllöz eritem, SJS/TEN, fotoalerjik dermatit, ve mesleki kontakt dermatit gibi reaksiyonlar da bildirilmiştir.

## 3. MAS/SİTOKİN FIRTINASI/ARDS İÇİN KULLANILAN ANTİ-SİTOKİN/ANTIİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

### Tosilizumab

Bir anti-IL-6 reseptörü olan insanlaştırılmış monoklonal antikor Tosilizumab, COVID-19 tedavisi için araştırılmakta ve sitokin fırtınasında umut verici sonuçlar vermiştir. %0.1-0.7 civarında görülebilen DHR'ları erken DHR'ler (ürtiker, anafilaksi) ve gecikmiş DHR'ler (ürti-

ker, makulopapüler döküntü dahil, vaskülit, AGEP, SJS ve DRESS sendromu) olarak ortaya çıkabilir. IgE aracılı olmayan sitokin salınımı ile ilgili alfa reaksiyonları da rapor edilmiştir. Yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı da hesaba katmak önemlidir.

### Anakinra

Anakinra, insan IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) olup, rekombinant glikosile edilmemiş bir formdur. Çözeltideki büyük miktarda protein mast hücre degranülasyonuna neden olarak kızarıklık, kaşıntı ve ağrı gibi lokal reaksiyonlar sıklıkla. Ani lokal reaksiyonları önlemek için uygulamadan sonra buz uygulaması ve enjeksiyondan önce sıvının odada ısısında kalmasını sağlamak ve geç lokal reaksiyonlar için (alternatif enjeksiyon yerleri ve topikal uygulanan kortikosteroidler) gibi yöntemler uygulanabilir. Sistemik alerjik anakinra reaksiyonları hafif ila orta derecede döküntüden anafilaksiye kadar uzanmaktadır. Anakinra, içerisindeki bir yardımcı madde olan polisorbata 80'de DHR'na neden olabilir.

### Siklosporin

Siklosporin, Tolypocladium inflatum mantarından izole edilmiş bir immünsüpresan peptiddir. Siklosporin, T lenfositlerindeki siklofilin proteinine bağlanır kalsinörin aktivitesini inhibe ederek inflamatuvar ile ilişkili çoklu genlerin transkripsiyonu önler. Aşırı duyarlılık formüldeki yardımcı maddelerle ilişkili spesifik olmayan mediyatörlerin salınımı nedeniyle olur. Siklosporinde bulunan polioksietillenmiş hint yağı (Cremophor EL), iyonik olmayan bir yüzey aktif maddedir Ricinus communis'in tohumlarından elde edilir ve hidrofobik ilaçlarda araç olarak kullanılır. infüzyonu takiben kaşıntı, kızarıklık, ürtiker, anjiyoödem, yüzde kızarma, bronkospazm, nefes darlığı, bulantı, kusma ve anafilaksiye neden olabilir. Suçlu Cremophor EL olduğunu varsayarsak mısır yağı-polioksietillenmiş içeren jelatin kapsüller bu vakalarda güvenli bir alternatif olacaktır.

**Kolşisin:** COVID-19'da görülen akut akciğer hasarı/ARDS'nin önemli bir patofizyolojik bileşeni olduğu düşünülen NLRP3 inflammasomunun seçici olmayan bir inhibitörüdür. Kolşisin tedavisiyle nadir anafilaksi vakaları, FDE ve MPE olguları bildirilmiştir.

**Kortikosteroidler:** Kortikosteroidler, adrenal kortekste üretilen bir steroid hormon sınıfıdır. Antiinflamatuvar, immünsüpresif ve antiproliferatif etkileri vardır. Randomize bir değerlendirme olan COVID-19 TERAPİSİ (RECOVERY) çalışmasında İngiltere'de COVID-19 ile enfekte 11.500'den fazla hasta değerlendirilmiş ventile edilen hastalarda üçte bir ve diğer sadece oksijen alan hastalarda beşte bir oranında deksametazonun ölümleri azalttığını belirtmiştir. Erken DHR'ler genellikle

sistemik tedaviyi takiben ortaya çıkar ve klinik olarak kaşıntı, döküntü, ürtiker, anjiyoödem, rinokonjunktivit, bronkospazm, anafilaksi, hipotansiyon, vasküler kollaps ve ölüm görülebilir. Erken DHR'ler hidrokortizon metilprednizolon veya spesifik bir tuz (süksinat) ile daha sık görülür, ayrıca yardımcı maddelerden (karboksimetil selüloz, benzil alkol, propilen glikol, polietilen glikol, polisorbata 80 veya parabenler) kaynaklanıyor olabilir. Sistemik steroid DHR'nunun astım-lılarda, aspirine aşırı duyarlılık reaksiyon öyküsü olan, transplant alıcıları olan, romatizmal hastalık öyküsü olan, nefriti olan, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda daha sık olduğu gözlenmiştir. Gecikmiş DHR'ler genellikle topikal kortikosteroidlere bağlıdır ve esas olarak atopik hastaları, kontakt dermatit, ülserler, staz dermatiti olan hastaları etkiler. Gecikmiş DHR'ler, döküntü, egzama ve purpuradan, FDE'ye, SJS ve AGEP'e kadar uzanabilir.

## 4. KOAGÜLOPATİ İÇİN KULLANILAN ANTİKOAGÜLAN VE ANTİAGREGAN İLAÇLAR

### Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler (LMWH)

Heparin [fraksiyone olmayan heparin (UFH)] ve LMWH'ler, trombozun tedavisi veya profilaksisi için uygulanır ve ayrıca COVID-19 sırasında gözlenen koagülopati için kullanılır. Deri altına enjekte edilen DMAH'ler ile gecikmiş DHR en sık bildirilen reaksiyondur. Enjeksiyon bölgesi çevresinde kaşıntılı eritemli veya ekzematöz plaklar gelişir. Kadın cinsiyeti, ileri yaş ve heparinlere daha uzun süre maruz kalma heparin alerjisi için risk faktörleridir. Poliklonal antikorlara bağlı olarak klasik bir tip II reaksiyon nedeniyle trombositopeni ve antijen-antikor komplekslerinden kaynaklanan tip III Arthus reaksiyonu denilen, enjeksiyon bölgesinde inflamasyon, eritemli sertleşme ve ödem ile karakterize daha sonra kanama ve nekroza gidebilecek reaksiyonlar da gelişebilir. Nadir durumlarda, DRESS sendromu, SJS ve IgE aracılı ürtiker ve anafilaksi tarif edilmiştir. Heparinler arasındaki çapraz reaktivite hakkında çok az şey bilindiği için, moleküler ağırlığa bağlı olmayan tolerabilite her zaman gösterilmelidir.

### Dipiridamol

Dipiridamol, fosfodiesteraz 3 ve 5'in bir inhibitörüdür; dolayısıyla, trombositlerde hücre içi cAMP ve/veya cGMP'yi artırır ve trombosit agregasyonu

**Tablo 1. COVID 19 tedavisine bağlı ilaç hipersensitivite reaksiyonları özeti.**

İlaç Grupları	İlaçlar	Hipersensitivite reaksiyonları
Antiviral ilaçlar	Favipiravir	Ürtiker*
	Oseltamivir	Anafilaksi, SJS/TEN
	Remdesivir	MPE
	Ribavarin	Pruritis, egzama, ürtiker, MPE
	Lopinavir/ritonavir	MPE, AGEP, SJS
Antiviral ve/veya immünmodülatör ilaçlar	Azitromisin	Ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi, MPE, FDE, AGEP, DRESS, SJS, vaskülit, organ spesifik reaksiyon
	Hidroksiklorokin/ klorokin	Ürtiker, MPE, AGEP, DRESS, EM, SJS, TEN, fotosensitivite
Anti-sitokin ve antiinflamatuvar ilaçlar	Tosilizumab	Ürtiker, anafilaksi, MPE, AGEP, SJS, DRESS, vaskülit
	Anakinra	Erken/geç lokal reaksiyon, ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi
	Siklosporin	Ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi, bronkospazm, pruritik raş
	Kolşisin	Anafilaksi, FDE, MPE
	Kortikosteroidler	Ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi, bronkospazm, rinokonjuktivit, pruritik raş, FDE, SJS, AGEP
Antikoagülan ve anti-agregan ilaçlar	Heparin/LMWH	Ürtiker, anafilaksi, geç lokal reaksiyon, generalize egzantem, DRESS, SJS, heparinle indüklenen trombositopeni
	Dipiridamol	Egzama, anafilaksi

\*Taraflımızca değerlendirilen iki hasta, henüz bildirilen vaka yok.  
 AGEP: Akut generalize ekzantematöz püstülosis, DRESS: Eozinofil ve sistemik semptomlar ile ilişkili ilaç reaksiyonu EM: Erştema multiforme, FDE: Fix ilaç erupsionları, MPE: Makülopapüler erupsion, SJS: Stevens-Johnson sendromu, TEN: Toksik epidermal nekroliz.

nunu inhibe eder. Ayrıca, dipiridamolün yardımcı tedavi olarak COVID-19'da azalmış D-dimer seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dipiridamole bağlı ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonları oldukça nadirdir. Gecikmiş ekzematöz lezyonları olan yetişkin bir hasta, anafilaksi veya anafilaksi benzeri reaksiyonlar iki vakada tanımlanmıştır.

Tüm bu 4 grupta incelenen COVID 19 tedavisine bağlı ilaç hipersensitivite reaksiyonları özeti Tablo 1'de verilmiştir.

## SONUÇ

COVID-19 tedavisi sırasında DHR durumunda hastalığın ciddiyeti ve ortaya çıkan ihtiyaç göz önüne alındığında, hızlı teşhis ve doğru terapötik kararlar vermek önemlidir. Hastaların aynı anda birden fazla ilaç alıyor olmaları veya hastalığın kendisine de bağlı olarak cilt döküntüleri olabi-

leceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tanı ayırımında hastaların kinik anamnezi, gözlemler oldukça önem taşır. Kullanılmaya devam edilen antihistaminikler ve steroid tedavisi, zaten sensitivitesi düşük olan cilt testlerinin uygulanmasını pek mümkün kılmaz. DHR riski, ilaca devam edilmesiyle elde edilecek yarardan fazla ise riski azaltmak için alternatif ilaçlarla provakasyon testi uygulanabilir. Tedavi alternatif bir ilaçla yer değiştiremiyorsa, kontrendikasyon yoksa uygulanmakta olan ilaçla yayınlanmış veya uyarlanmış protokollerle desensitizasyon uygulanabilir. Altta yatan DHR hafifse ve reaksiyon kendi kendini sınırlıyorsa, alternatif bir ilaç yoksa "baştan sona tedavi" kavramıyla hasta yakından takip edilmek koşuluyla antihistaminikler ve/veya steroid tedavilerinin eklenmesiyle COVID 19 tedavisinin devamı düşünülebilir. En uygun olan yaklaşım bu durumlarda varsa immünoloji ve alerji uzmanının da görüşü alınarak hastaların tüm yarar risk oranları birlikte değerlendirilerek ortak bir çözüm yolu bulmaktır.

## KAYNAKLAR

1. Gelicik A, Brockow K, Çelik GE, et al. Diagnosis and management of the drug hypersensitivity reactions in Coronavirus disease 19: An EAACI Position Paper. *Allergy* 2020; 75: 2775-93.
2. Dordal Culla MT, Herrera-Lasso Regás V, Martí-Garrido J, et al. Treating COVID-19: Review of Drug Hypersensitivity Reactions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30: 385-99.
3. Martinez-Lopez A, Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Review of adverse cutaneous reactions of pharmacologic interventions for COVID-19: A guide for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83: 1738-48.



Doç. Dr. Dildar DUMAN

SBÜ, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve  
Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

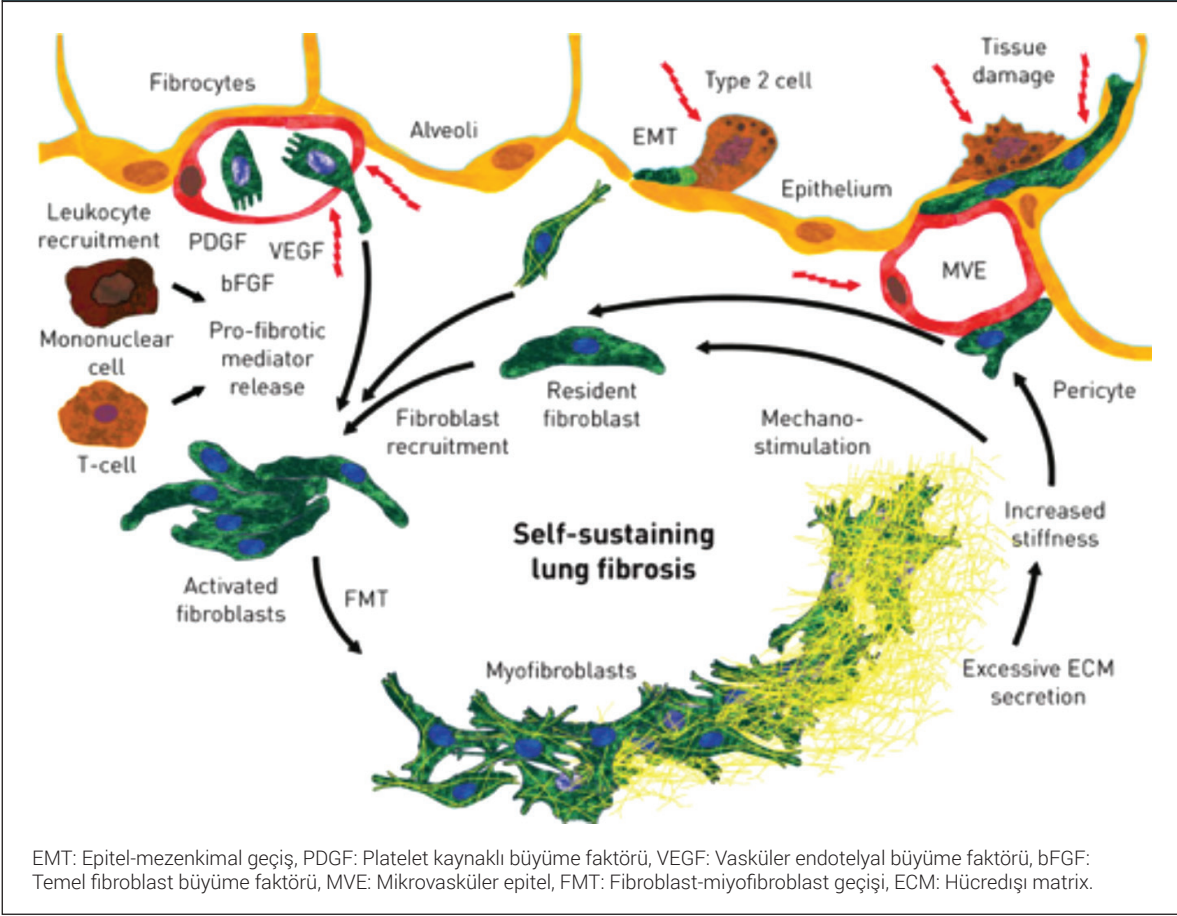
# Fibrozan İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

**F**ibrozan interstisyel akciğer hastalıkları (İAH) tanımlaması ve sınıflaması zor olan, ancak tedavi ve prognozları açısından önem arzeden heterojen bir grup hastalıktır. İAH akciğer parankiminin, inflamasyon ve fibrozu ile karakterize olup, fibrotik interstisyel akciğer hastalıkları, interstisyel akciğer hastalıklarının (İAH) alt kümesini oluşturur. Fibrozis, hücrenin ve matrixin tekrar eden travmatik, termal, kimyasal, hipoksik, immün aracılı gibi tetikleyicileriyle oluşan genellikle geri dönüşümsüz hasarıdır. Temel paternin fibrozis olduğu interstisyel akciğer hastalıklarında, hastalığın klinik adı ve sınıflandırmasından ziyade morfolojik paternin tedavi seçimini etkilediği ve daha fazla prognostik öneme sahip olduğu düşünülür (Şekil 1).

Alveoler epitel ve vasküler endotelde doku hasarı meydana gelebilir. Yerleşik fibroblastlardan, dolaşımdaki fibrositlerden fibroblastlar toplanır. Hasarlı epitel ve endotelden büyüme faktörleri salınır. Lökositler devreye girer. Mononükleer hücreler ve T-hücrelerden pro-fibrotik medyatörler salınır. Aktif fibroblastlar, aşırı ekstraselüler matrix salgılayan miyofibroblastlara dönüşür. Artan doku sertliğiyle birlikte fibrozis devam eder (6).

Fibrozan interstisyel akciğer hastalıkları progresif semptomlar, akciğer fonksiyonlarında düşüş, tedaviye zayıf yanıt, düşük yaşam kalitesi ve erken mortalite ile karakterizedir. İPF en yaygın, ağır ve ilerleyici idiyopatik interstisyel pnömoniyi oluştursa da diğer İAH subtipleri de progresif fibrozan fenotip gösterir (Şekil 2). Bunlar;

Şekil 1. Fibrozan interstisyel akciğer hastalığının patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynadığı bilinen mekanizmalar.



- Konnektif doku hastalıkları ilişkili İAH
- Fibrotik hipersensitivite pnömonisi (HP)
- Sınıflandırılmayan İAH
- İdiyopatik nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP)
- Diğer (nadiren sarkoidoz, organize pnömoni ve mesleksel İAH)

Progresif fibrozan İAH (PF-İAH), İAH'larının %20-30'unu oluşturur.

Standart bir tanımı yoktur. Ancak bazı kriterler kullanılmıştır, bunlar:

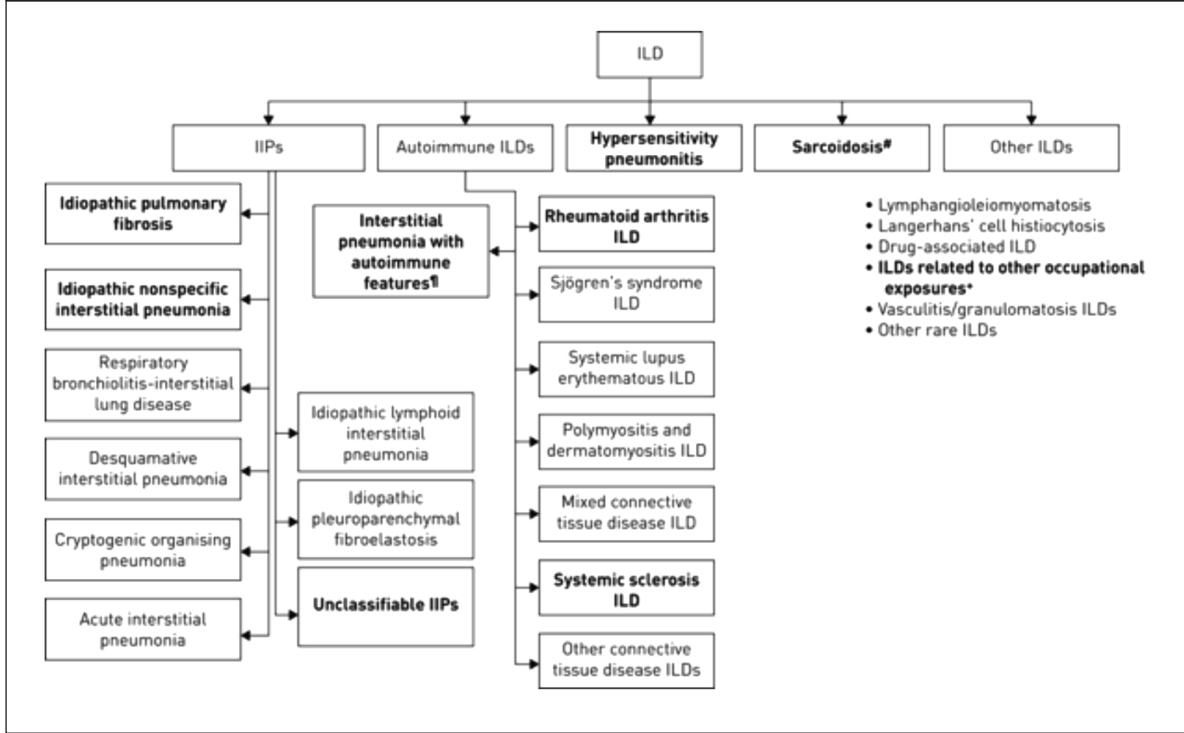
- FVC > %5-10, DLCO > 10-15 kayıp olması,
- 6 DYT > 50 mt azalma olması,
- Dispne ve yaşam kalitesinde skorlarında kötüleşme olmasıdır.

Fibrotik İAH'larının ayırıcı tanısı göğüs hastalıkları, radyologlar ve patologları içeren multidisipliner bir yakla-

şım gerektirir. Hastanın klinik öyküsü, maruziyetleri, sigara içme durumu sorgulanmalı, akciğer fonksiyonları, serolojik test sonuçları, görüntüleme ve gerekirse akciğer biyopsisi değerlendirilmelidir. Neredeyse tüm vakalarda, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) tanı için birincil araçtır. YÇBT'de traksiyon bronşektazileri ile birlikte retikülasyon beklenir, buna balpeteği eşlik edebilir. YÇBT özellikle fibrozis skoru yapılabiliyorsa İAH'larında prognozu belirlemeye yardımcı olabilir ve kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT) analizi, hastalığın ilerlemesini değerlendirmek için yararlı olabilir. İAH tanıları, tanısal güven düzeyine bağlı olarak güvenilir, öngörüsül veya sınıflandırılmayan olarak kategorize edilebilir.

Klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde, serolojik testler altta yatan bir otoimmün hastalık veya komponenti belirleyebilir. Solunum fonksiyon testleri ve kan gazı analizlerinin genellikle sınırlı tanısal değeri vardır, restriktif patern bozulmuş gaz alışverişi tüm fibrotik İAH'larında beklenir. Bununla birlikte, solunum fonksiyon

Şekil 2. Cottin et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Respir Rev 2014.



testleri (özellikle FVC) hastalığın ciddiyetini ve prognozu belirlemede ve takipte seri ölçümlerle hastalığın progresyonunu izlemede yol göstericidir.

Bronkoalveolar lavaj, tipik UIP için gerekli olmasa da, bazı İAH'ların (hipersensitivite pnömonisi, sarkoidoz gibi) tanısında yardımcıdır. Tüm bu değerlendirmeler sonucunda kesin tanıya varılamıyorsa akciğer biyopsisi düşünülmelidir. Akciğer biyopsisinin altta yatan hastalığın akut alevlenmesi gibi komplikasyonları ve mortalite riski göz önüne alınmalıdır. Transbronşiyal kriyobiyopsi gibi yöntemlerle risk azaltılabileceği yönünde yayınlar mevcuttur.

İPF'nin en sık görülen fibrotik idiyopatik interstisyel pnömoni olduğu bilinmekle birlikte progresif fibrozis fenotip gösterebilen ve İPF'nin klinik özellikleriyle benzeşen öncelikli iki hastalık: İdiyopatik NSIP (İNSIP) ve sınıflandırmayan İİP'dir.

### İNSIP

İdiyopatik NSIP (İNSIP), tüm İİP'lerin yaklaşık dörtte birini oluşturur. Fibrotik İNSIP'li hastalarda solunum fonksiyon testinde restriktif bozukluk ve DLCO'da düşüş saptanır. Hastalığın gidişatı oldukça heterojendir: bazı vakalar sabit

kalabilir veya iyileşebilirken, diğerleri son aşama fibroze ilerleyebilir. Histopatolojik olarak fibrotik NSIP'li hastaların intra-alveolar fibrotik lezyonlarındaki neovaskülarizasyon, UIP'li hastalara göre daha yaygındır.

### Sınıflandırmayan İİP

İİP'ler, yetersiz, spesifik olmayan veya çelişkili klinik, radyolojik veya histopatolojik bulgular nedeniyle veya hastaların akciğer biyopsisini istememesi ve tolere edememesi nedeniyle sınıflandırmayabilir. İdiyopatik interstisyel pnömonilerin %10-20'sini sınıflandırmayan İİP oluşturur. Morfolojik olarak NSIP ve UIP paterni veya ikisini birlikte gösterebilir ve progresif fibrozis fenotipine prezente olabilir. Sınıflandırmayan İİP'de YÇ-BT'de yüksek fibrozis skoru, balpeteği ve UIP paterni mevcutsa, bu hastaların prognozu İPF gibi kötü olabilir.

### Konnektif Doku Hastalıkları İlişkili İAH (KDH-İAH)

Fibrotik İAH ile ilişkili KDH'ları arasında romatoid artrit (RA), sistemik skleroz (SSc), idiyopatik inflamatuvar miyopati (polimiyozit ve dermatomyozit), Sjögren sendromu, Sistemik lupus eritematozus ve mixed BDH'ları yer alır. SSc ve RA en yaygın olarak İAH ile ilişkilidir.

### RA-İAH

Fibrotik İAH, RA'nin en yaygın pulmoner bulgusu (hastaların %10'dan fazlasında) olup önemli bir morbidite



ve mortalite nedenidir. RA'nın ilk bulgusu akciğer tutulumu olabilir. RA-İAH'da genetik olarak duyarlı kişilerde kronik immün aktivasyon ve inflamasyonun akciğer parankiminde fibroproliferasyonu uyardığı düşünülür. İleri yaş, erkek cinsiyeti, sigara içimi, yüksek romatoid faktör ve anti-sitrüline protein antikor seviyesi ile RA-İAH arasında güçlü ilişki vardır. RA-İAH'da histolojik olarak UIP ve NSIP paterni görülür, her ikisinin bir arada bulunduğu RA olgularının da nadir olmadığı bildirilmiştir. UIP paterni olan RA-İAH hastaları diğer alt tiplere göre daha progresif seyreder ancak ölüm oranları değişkenlik gösterir.

### SSc-İAH

Skleroderma olarak da bilinen SSc ile ilişkili İAH, deri ve iç organlarda inflamasyon, immün disregülasyon, mikrovasküler hasar ve ilerleyici fibrozis ile karakterize otoimmün bir kollajen doku hastalığıdır. Fibrozan SSc ile ilişkili İAH'ın (SSc-ILD) patogenezinin, tekrarlayan epitel hasarı, immün mekanizmaların aktivasyonu, fibroblastların toplanması ve aktivasyonunun extraseküler matriks birikimine ve fibroze yol açmasıyla oluştuğu düşünülür. Solunum fonksiyon testinde restriktif ventilatuar defekt ve düşük DLCO saptanır. YÇBT'de çoğunlukla baziler ve periferik ağırlık gösteren buzlu cam ve retikulyasyon izlendiği fibrotik NSIP paterni izlenir, ancak bazı hastalarda UIP paterni de görülebilir. SSc-İAH hastalarının medyan sağkalımı, daha çok NSIP paterninin görülmesinden dolayı, İPF hastalarından daha iyi görünmektedir. Fibrotik İAH, SSc'nin oldukça yaygın bir formudur ve tüm hastalıkla ilişkili ölümlerin yaklaşık üçte birini oluşturur.

### HP

İPF ve KDH-İAH'tan sonra üçüncü en sık İAH'dır. Kronik HP'li birçok hastada fibrozis gelişir. İPF'ye benzerliğinden dolayı, kronik fibrotik HP'nin tanısı zordur. YÇBT'de, fibrotik HP'de sıklıkla "olası UIP" fibrozis paterni görülür. Uluslararası uzman grubu son zamanlarda kronik HP için bu tanı kriterlerine önemi verdiler: nedensel bir antijenin belirlenmesi, maruziyet ve hastalık arasındaki zaman ilişkisi, YÇBT'de mozaik atenuasyon ve patolojide zayıf nekrotizan olmayan granülomlar. Kronik fibrozan HP, aylar ile yıllar boyunca gelişir ve genellikle nedensel antijene sürekli düşük düzeyde maruz kalmanın sonucudur. HP'de fibrozis bronkosentrik patern gösterirken, İPF'e bağlı UIP'de ise havayollarının korunduğu fibrozis görülür. Kronik HP'li hastaların yaşam kaliteleri İPF'li hastalara göre anlamlı derecede daha kötüdür. Kronik HP tanısından itibaren ortalama sağkalım beş yıldır, survi İPF'ye benzer. YÇBT'deki fibrozis derecesi mortaliteyi öngörmede yardımcıdır.

### Sarkoidoz

Pulmoner sarkoidozlu hastaların yaklaşık %20 'sinde pulmoner fibrozis gelişir (evre IV sarkoidoz) ve morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Pulmoner fibrozis baskın olarak üst lobları etkiler. Fibrozis bronkovasküler demetleri takip etme eğiliminde ve hava yolu merkezlidir ancak hava hapsi görülmez. Fibrozisin kapsamı ve türü oldukça değişkendir, hafif retikülasyondan dens lineer bantlara, kistik akciğer hastalığına, traksiyon bronşektazisine kadar değişkenlik gösterebilir. Fibrozisli pulmoner sarkoidoz hastalarında akciğerlerin üst bölgelerinde bal peteği görünümü olabilmesine rağmen UIP paterni nadiren görülür. Sarkoidozlu hastalarda akciğer fonksiyonundaki düşüşün doğal seyri tam olarak belirlenmemiştir. Akciğer fibrozisi olan hastalarda 10 yıllık mortalite oranı %16 olarak bildirilmiştir. Uygun tedaviye rağmen hastaların küçük bir bölümünde progresif fibrozan fenotip gelişebilir.

### Mesleki Maruziyetle İlişkili İAH

Komplike silikozda nodullerin birleşmesi daha büyük opasitelere neden olabilir ve üst loblarda ilerleyici bir masif fibrozis paternine dönüşür. Bununla birlikte bazı silikozisli hastalar UIP paterni ile prezente olabilir. Fibrozis olan asbestli hastalarda YÇBT bulguları İPF'ye benzer, bazı hastalarda asbest maruziyetini düşündüren pleval kalınlaşma ya da plaklar olabilir. Histolojik olarak peribronşiyolar interstisyum ve alveolar boşluklardaki demir kaplı asbest cisimcikleri asbestozun ayırt edici özelliğidir. Akciğerlerde fazla miktarda asbest bulunan hastalarda bozulma daha hızlı olsa da, fibrotik asbestozta prognoz genellikle İPF'den daha iyidir çünkü hafif hastalık yavaş ilerler, bu durumun yaşamı sekiz yıl azalttığı gösterilmiştir. Mesleki maruziyetlerle ilişkili İAH'lar için bilinen bir tedavisi olmadığından, tek yol maruziyetten kaçınmaktır.

### TEDAVİ

#### Nonfarmakolojik Tedavi

Fibrozan interstisyel akciğer hastalıklarının nonfarmakolojik tedavisinde sigaranın bırakılması, antijen maruziyetinin önlenmesi, mesleki maruziyetlerden korunma, İAH'a neden olabilecek ilaçların kesilmesi gibi genel önlemler yer alır. Bu hastaların pnömokok ve influenza aşılamaalarının yapılması önemlidir. Pulmoner rehabilitasyon semptomların azaltılması ve egzersiz

kapasitesinin iyileştirilmesi açısından önem taşır. Uygun hastalar uzun süreli oksijen tedavisinden fayda görür.

### Farmakolojik Tedavi

IPF dışı progresif fibrozan interstisyel akciğer hastalıkları, IPF'ye benzer genetik, patofizyolojik ve klinik seyir sahip gösterebildiğinden, antifibrotiklerin IPF dışı fibrotik interstisyel akciğer hastalıklarında, FVC üzerinde benzer etkilere sahip olup olmayacağını değerlendirmek için devam eden çok sayıda klinik çalışma bulunmaktadır.

Genel yaklaşım İPF'de antifibrotik tedavi, non-İPF İAH'ta immünsüpresif tedavi kullanmaktır.

Ayrım önemlidir çünkü İPF'de immünsüpresif tedavi zararlı olurken, non-İPF-İAH'da potansiyel fayda sağlayabilir. Progresif fibrozan interstisyel akciğer hastalıklarında antifibrotik mi? İmmünsüpresif tedavi mi? seçiminde antifibrotik ve immünsüpresif tedavileri birebir karşılaştıran çalışmalar yoktur. Ancak radyolojik veya histopatolojik olarak UIP paterni gösteren İPF benzeri fenotiplerde antifibrotiklerin kullanımı, inflamatuvar fenotiplerde ise (organize pnömoni veya aktif otoimmünite gösteren özellikler) de immünsüpresiflerin kullanımı daha uygun gözükmektedir. Fibrozan interstisyel akciğer hastalıklarında, IPF'de olduğu gibi antifibrotiklerin kullanımı oldukça güncel ve çalışılan bir konudur. Gri zondaki hastalarda multidisipliner konseyle karar verilmelidir.

### KAYNAKLAR

1. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease *Respiratory Research* (2020) 21: 32 <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1296-3>.
2. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, Skowasch D, Park JS, Poonyagariyagorn HK, Wuyts W and Wells AU. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180076. <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>.
3. Toby M. Maher . Wim Wuyts Management of Fibrosing Interstitial Lung Diseases *Adv Ther* (2019) 36:1518–1531. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00992-9>.
4. Bridget F. Collins and Ganesh Raghu. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2019; 28: 190022 DOI: 10.1183/16000617.0022-2019.
5. Brandon T, Larsen, MD, PhD; Maxwell L. Smith, MD; Brett M. Elicker, MD; Jessica M. Fernandez, MD; Guillermo A. Arbo-Oze de Morvil, MD; Carlos A. C. Pereira, MD; Kevin O. Leslie, MD. Diagnostic Approach to Advanced Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Arch Pathol Lab Med* 2017; 141: 901–915; doi: 10.5858/arpa.2016-0299-SA.
6. Wollin L, Distler JH, Redente EF, Riches D, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Maher T, Kolb M. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases *Eur Respir J* 2019; 54: 1900161 DOI: 10.1183/13993003.00161-2019.



**ASYOD**

AKCİĞER SAĞLIĞI VE YOĞUN BAKIM DERNEĞİ

[www.asyod.org](http://www.asyod.org)

**UASK  
2021**

[www.uask2021.com](http://www.uask2021.com)

Uluslararası Katılımlı

# ULUSAL AKCİĞER SAĞLIĞI KONGRESİ

**26-30 Mayıs 2021**

**Hibrit Kongre**

Sueno Deluxe Hotel, Belek/Antalya

*Sizin Sesiniz, Sizin Kongreniz...*

**OCT**  
MICE

Organizasyon Sekreteryası

OCT Turizm ve Seyahat Acentesi Ltd. Şti.

19 Mayıs Mah. Büyükdere Cad. Balçık Tarlası Sok. Tanlı Han No: 1 Kat: 2 Şişli/İstanbul

Tel: +90 212 291 15 05 • +90 541 620 20 99 • Faks: +90 212 246 46 16

[info@uask2021.com](mailto:info@uask2021.com)